

**T.C**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**  
**ÇOCUK İMMÜNOLOJİ VE ALLERJİ HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK VAKALARINDA**  
**11 YILLIK DENEYİMİMİZ**

**DR.MİNE KIRAÇ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**KONYA**

**2013**



**T.C**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**  
**ÇOCUK İMMÜNOLOJİ VE ALLERJİ HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK VAKALARINDA**  
**11 YILLIK DENEYİMİMİZ**

**DR.MİNE KIRAÇ**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: DOÇ.DR. SEVGİ KELEŞ**

**KONYA 2013**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık ve yandal sürecim boyunca değerli bilgilerinden faydalandığım hocalarım  
Prof.Dr. İsmail Reisli, Doç.Dr. Sevgi Keleş'e

Pediatric anabilim dalı öğretim görevlilerine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Bahar Göktürk, Uzm. Dr. Meltem  
Gümüş, hemşiremiz Nurcan Beşiktepe, immünoloji laboratuvarından Esra  
Pekcandanođlu'na,

10 yılı aşkındır beraber çalıştığım tüm hekim arkadaşlarım, hemşirelerimiz,  
sekreterlerimiz, hastane personelimize,

Her zaman sevgi ve destekleriyle yanımda olan eşim Kürşad Kıraç, kızlarım Kevser ve  
Merve'ye,

Bugünlere gelmemi sağlayan annem Gülsüm Atayık, babam Hacı Memet Atayık'a

Teşekkür ederim.

Mine Kıraç

## ÖZET

### KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİK VAKALARINDA 11 YILLIK DENEYİMİMİZ

**Uzm.Dr. Mine Kırac, YANDAL UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2013.** Kombine immün yetmezlikler (KİY) hümorale ve hücresele immün sistemin birlikte etkilendiği, esas olarak T lenfosit yetmezlikleridir. Tama yakın T hücre yetmezliği olan formu ağır kombine immün yetmezlik olarak adlandırılır. KİY'lerin 30'dan fazla alt tipi tanımlanmıştır.

Çalışmamızda 2001–2012 yıllarında Meram Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniğinde KİY nedeniyle takip edilen hastalar değerlendirildi. Toplam 67 hasta dosyası incelendi. Olguların K/E oranı 38/29, tüm KİY vakaları için ortalama tanı yaşı  $23,6 \pm 43,5$  ay, tanıda gecikme  $12,5 \pm 32,3$  ay, AKİY vakaları için ortalama tanı yaşı  $8,2 \pm 10$  ay, tanıda gecikme  $4,7 \pm 9,6$  ay olarak saptandı. Akrabalık oranı %77 bulundu. Hastalarımız, % 31 T-B- AKİY (n:21), %24 T-B+ AKİY (n:15), %13 T+AKİY (n:9), %10 DOCK-8 (n:7) eksikliği, %7,5 CD3 gama eksikliği (n:5), %4,5 MHC sınıf 2 eksikliği (n:3), %3 HİGM sendromu (n:2), %3 komplet DiGeorge (n:2), %1,5 Zap70 eksikliği (n:1) idi. En sık baş vuru şikayetleri monilya (%53) solunum yolu enfeksiyonu (%50), en sık muayene bulguları tonsil dokusu yokluğu (%74), akciğerde ral/ronkus (%50) ve organomegali (%39) idi. T-B-AKİY vakalarında lenfopeni en belirgindi. Hastaların %33'üne (n:22) KHN yapılmıştı. Nakil yapılan hastaların mortalite oranı %13 (n:3) idi. B+ AKİY grubunun KHN başarısı %100, B- AKİY grubunun % 78 olarak bulundu.

Ülkemizde çocuk immünoloji merkezlerinin, KİY'ler ile ilgili genetik tanı imkânlarının, KHN yapılan merkez sayısının artması ile bu hastaların sağkalım oranları artırılabilir. Otozomal resesif kalıtım düşündüren ailelere genetik danışmanlık verilmesi ile yeni vakaların doğumu engellenebilir. Tüm PİY'lerde olduğu gibi KİY vakalarında erken tanı tedavi başarısı için önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Akraha evliliği, kombine immün yetmezlik, kök hücre nakli, retrospektif değerlendirme.

## **ABSTRACT**

### **OUR ELEVEN YEARS EXPERIENCE IN COMBINED IMMUNODEFICIENCY CASES**

Combined immune deficiencies (CID) are the main T lymphocytes deficiencies in which humoral and cellular immune systems were affected in common. The form that near to totally absent of T cells deficiencies is called severe combined immune deficiency (SCID). In CID over than 30 subtypes were defined.

In our study, the patients with CID who were followed up in Meram Medical Faculty Department of Pediatric Immunology and Allergy between 2001-2012 were included in the study. A total of 67 files of patients were evaluated. Female/male ratio was 38/29, for all CID patients the mean age of diagnosis was  $23,6\pm 43,5$  month, the mean time of delayed diagnosis was  $12,5\pm 32,3$  month, for SCID patients the mean age of diagnosis was  $8,2\pm 10$  month, the mean time of delayed diagnosis was  $4,7\pm 9,6$  month. The ratio of consanguinity was 77%. The diagnosis of our patients were 31% T-B-SCID (n:21), 24% T-B+ SCID (n:15), 13% T+ SCID (n:9), 10% DOCK-8 deficiency (n:7), 7.5% CD3 gamma deficiency (n:5), 4,5% MHC class 2 deficiency (n:3), 3% HIGM syndrome (n:2), 3% complete Digeorge syndrome, 1.5% Zap70 deficiency (n:1). The common referral complains were moniliasis (53%), airway infections (50%), and the common physical examination findings were absent of tonsils (74%), ralles and/or rhoncus in lung (50%) and organomegaly (39%). Lymphopenia was clear in T-B-SCID. Bone marrow was transplanted 33% of patients. The mortality rate was 13% (n:3) in this group. In B+ and B- SCID patients the success rates were 88% and 78%, respectively.

Survive rates of these patients may be increased due to the increase in departments of pediatric immunology, opportunity of genetic diagnosis in CID and centers of bone marrow transplantations in our country. Birth of new cases may be prevented by giving genetic consulting to the families in which autosomal recessive heredity was supposed. Early diagnosis is important for the success of treatment in CID cases as in all PID patients.

**Key words:** Consanguineous marriage, combined immunodeficiency, bone marrow transplantation, retrospective evaluation.

# İÇİNDEKİLER:

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ:.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ: .....	1
2.GENEL BİLGİLER:.....	3
2.1. TANIM:.....	3
2.2.KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLERDE SINIFLAMA:.....	3
2.1.1.T-B+ AKİY: .....	5
2.1.2.T-B-SCID: .....	8
2.1.3.Omen Sendromu:.....	11
2.1.4.DNA ligaz-4 eksikliği:.....	12
2.1.5.Cernunnos- XLF eksikliği: .....	13
2.1.6 Hiper IGM (HİGM) Sendromları: .....	13
2.1.7.PNP eksikliği: .....	14
2.1.8.CD3 gama eksikliği: .....	15
2.1.9.CD8 eksikliği:.....	15
2.1.10. ZAP 70 eksikliği:.....	15
2.1.11.Ca <sup>+2</sup> kanal defektleri:.....	16
2.1.12. Major histocompatibility complex (MHC) Sınıf 1 eksikliği: .....	16
2.1.13.MHC Sınıf 2 eksikliği: .....	17
2.1.14.Winged Helix- Nude Defekti:.....	17
2.1.15. Komplet DiGeorge Sendromu:.....	18
2.1.16.Kıkırdak Saç Hipoplazisi (KSH):.....	18

2.1.17.İkaros defekti: .....	19
2.1.18.STAT5B defekti: .....	19
2.1.19.ITK defekti: .....	19
2.1.20.MAGT1 defekti: .....	19
2.1.21.DOCK8 eksikliği: .....	20
2.1.22.CD4 eksikliği: .....	20
2.3.KİY'LER İLE İLGİLİ DİĞER DURUMLAR .....	21
2.3.1. Maternal engraftment: .....	21
2.3.2. Atipik AKİY .....	21
2.4.KİY'LERDE TANI: .....	23
2.4.1.Klinik Bulgular: .....	23
2.4.2.Fizik muayene: .....	24
2.4.3.Laboratuvar:.....	26
2.5. KİY'LERDE TEDAVİ .....	27
2.5.1. Konvansiyonel Tedavi ve Koruyucu Önlemler .....	27
2.5.2. Kök Hücre Nakli (KHN): .....	28
2.5.3.Nakil Sonrası IVIG Replasmanı: .....	29
2.5.4.KHN Sonrası Aşılama: .....	30
2.5.6. Graft Versus Host Hastalığı (GVHD): .....	30
2.5.7. Enzim Replasman Tedavisi (ERT) .....	31
2.5.8. Gen tedavisi: .....	31
2.5.9. KİY Vakalarında Beslenme : .....	31
4. BULGULAR: .....	38
4.1.Demografik Bulgular:.....	38
4.2.Klinik Bulgular:	
4.3.Laboratuvar Bulgular:.....	43
4.4. İzlem ve Prognoz: .....	46
5. TARTIŞMA:.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
7. KAYNAKLAR:.....	63



## SİMGELER VE KISALTMALAR:

ADA.....	: Adenozin deaminaz
AK2.....	: Adenilat kinaz 2
AKİY.....	: Ağır kombine immün yetmezlik
ASYE.....	:Alt solunum yolu enfeksiyonu
CD40-L.....	:CD40 ligandı
DOCK.....	: Deducator of cytokinesis
DSB.....	:DNA çift sarmal kırığı
ESID.....	:European Society for Immunodeficiencies
GVHD.....	: Graft versus host disease
HİGM.....	: Hiper immunglobulin M
Ig.....	:Immunoglobulin
IL-7RA.....	: İnterlökin-7 reseptör alfa
ITK.....	: Inducible T cell kinase
IVIG.....	:Intravenous immunoglobulin
JAK3.....	:Janus associated kinase
KHN.....	: Kök hücre nakli
KSH.....	: Kıkırdak saç hipoplazisi
LBT.....	:Lenfoblastik transformasyon
MHC.....	:Major histocompatibility complex
NK.....	:Natural killer
PİY.....	:Primer immün yetmezlik
PNP.....	: Pürin nüleozid fosforilaz
RAG.....	: Recombination activating gene
RD.....	:Retiküler disgenezis
SD.....	:Standart deviasyon
TCR.....	: T-cell reseptör
TREC.....	: T cell reseptör excision circle
V(D)J.....	: Variable, diversity, joining
WHN.....	: Winged Helix Nude
ZAP-70.....	: Zeta associated protein

## **TABLolar DİZİNİ:**

Tablo 2.1: Kombine T ve B hücre yetmezlikleri

Tablo 2.2: KİY: Kriterler ve Destekleyici Bulgular

Tablo 2.3: Çeşitli KİY'lere eşlik eden spesifik klinik ve laboratar bulgular

Tablo 3.1: ESİD PAGİD Tanı Kriterleri

Tablo.4.1: Hastalarımızın demografik özellikleri

Tablo.4.2: Hastaların başvuru şikayetleri

Tablo 4.3: Hastaların Fizik Muayene Bulguları

Tablo 4.4: Saptanan Enfeksiyon Ajanları

Tablo 4.5: Tesbit edilen genetik bozukluklar

Tablo 4.6: Hastaların izleminde ortaya çıkan otoimmün komplikasyonlar

Tablo 4.7: KHN Yapılan KİY Hastalarının Özellikleri ve Prognozu

Tablo 4.8: CD3 Gama Eksikliği Hastalarının Klinik ve Laboratuar Bulguları

Tablo 4.9: Dock8 mutasyonu saptanan hastaların klinik ve laboratuar özellikleri

Tablo 4.10: PEG-ADA Alan Hastaların Klinik ve İmmünolojik Takibi

## ŞEKİLLER DİZİNİ:

Şekil 2.1: Lenfosit Gelişim basamaklarına KIY mutasyonlarının etkisi

Şekil 2.2: Gama zincir/JAK3/IL-7RA Yolağı

Şekil 4.1: Hastaların tanılara göre dağılımı

Şekil 4.2: Tanı Gruplarına Göre İmmünglobulin Düzeyleri

Şekil 4.3: Yıllara göre KHN ve mortalite oranları



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Primer immün yetmezlikler (PİY) 170'dan fazla hastalıktan oluşan, immün sistem elemanlarının gelişiminin, fonksiyonunun veya her ikisinin etkilendiği hastalıklardır. Tekrarlayan enfeksiyonlar, enfeksiyonların normalden ağır seyretmesi, çeşitli patojenlere karşı artmış duyarlılık, otoimmünite ve maligniteye yatkınlık PİY'lerin ortak özellikleridir.

PİY'lerde kalıtım basit mendelian kalıtım görülebileceği gibi, bazılarında kompleks bir poligenik geçiş de tanımlanmaktadır. Hastalıkların penetrans ve ekspresyonlarının değişken olması, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimine bağlı olabilir. Bu durum PİY'lerin fenotipik çeşitliliğine katkıda bulunabilir.

En sık görülen PİY immünglobulin (Ig) A eksikliğidir, yaklaşık 1/700 oranında görülür. Diğer PİY'ler daha nadir görülen hastalıklardır. PİY'lerin Görülme sıklığı akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumlarda daha fazla olmak üzere yaklaşık 1/10.000'dir.

PİY sınıflandırılması esas olarak immün sistemin etkilenmiş komponentlerine göre yapılmaktadır. Güncel sınıflamadaki temel başlıklar; 1)Kombine T ve B hücre defektleri, 2)Antikor eksikliğine bağlı immün yetmezlikler, 3)Diğer iyi tanımlanmış immün yetmezlik sendromları, 4)İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar, 5)Fagositer sistem defektleri, 6)Doğal immün sistem defektleri, 7)Otoinflamatuvar hastalıklar ve 8) Kompleman eksiklikleri şeklindedir.

Kombine immün yetmezlikler (KİY), T lenfositlerinin sayı ve veya fonksiyonlarının etkilenmesi sonucu oluşan, humoral ve hücreyel immünitenin birlikte etkilendiği hastalık grubudur. Lenfosit gelişiminin çeşitli basamaklarındaki bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkan, B hücre yetmezliğinin eşlik edebileceği T hücre yetmezliği vardır. Antikor yapımındaki bozukluk B hücre bozukluğu ya da yetersiz yardımcı T lenfosit yanıtına bağlı ortaya çıkabilir. KİY'lerin şimdiye kadar tanımlanmış 30'dan fazla alt grup tanımlanmıştır.

KİY'lerin en ağır formu olan ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) ilk bir yaşta başlayan enfeksiyonlar, oral monilya, ishal büyüme geriliği ve ağır lenfopeni ile karakterizedir. AKİY pediatrik acildir, tedavi edilmediği takdirde genelde 1 yaş altında kaybedilir. PİY vakaların %7'sini oluşturur. Tedavi başarısında erken tanı önemlidir. Organ hasarlanması oluşmadan yapılacak müdahaleler daha başarılı olmaktadır. Genetik geçişili hastalıklar olması nedeni ile indeks vaka saptandığında ailelere genetik danışmanlık hizmeti verilerek yeni vakaların doğumu engellenebilir, antenatal tanı imkânı sunulabilir.

AKİY'in yaklaşık prevalansı 1/50.000–1/100.000 canlı doğumdadır ve erkeklerde daha sıktır. Akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda ise bu oran daha yüksek olduğu ve otozomal resesif formların daha sık olduğu bildirilmektedir.

KİY'lerde temel tedavi gen ya da kök hücre naklidir. Özellikle erken yaşta ve tam uyumlu aile içi tam uygun vericiden yapılan nakiller ile başarı oranının %90'ın üzerinde olduğu bildirilmektedir.

Ülkemizde ortalama akraba evliliği oranı %20 olarak bildirilmektedir, doğu illerinde bu oran %40'a kadar çıkmaktadır. Bu durum otozomal resesif immün yetmezliklerin ülkemizde daha sık olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle tüm PİY'lerin ve KİY'lerin sık bulunması gerekir. Merkezimizden daha önce yapılan bir çalışmada AKİY sıklığı 1/10.000 canlı doğum olarak hesaplanmıştır. Bu oran literatürün 5–10 katıdır.

Bu sebeplerle ülkemizin PİY'ler yönünden geniş epidemiyolojik çalışmalara ihtiyacı vardır. Biz de bu tez çalışmasında Konya ilinde 2001–2012 arasındaki 11 yıllık dönemde takip edilen KİY vakalarının değerlendirilerek, KİY vakalarının genel özelliklerinin belirlenmesi ve literatür ile kıyaslanması amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER:

### 2.1. TANIM:

Kombine immün yetmezlikler (KİY) T lenfositlerin gelişim ve/veya fonksiyonunda bozukluk sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Bu hastalarda antikor yapımı da bozulmuştur. Antikor yapımındaki bozukluk direkt olarak B lenfosit hasarı sonucu ya da yardımcı T lenfosit yetersizliğine bağlı B lenfositlerin uyarılamaması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) olarak bilinen en ağır formunda periferik T hücrelerinin yokluğu söz konusudur. Ağır kombine immün yetmezlik ilk olarak 1950'de İsviçreli bilim adamlarınca tanımlanmıştır; bu çalışmaya konu olan infanlar lenfopenik olup, birinci ya da ikinci doğum gününden önce ölmektedir, önceleri Swiss tipi agamaglobulinemi olarak adlandırılan hastalığın sonraki yıllarda X'e bağlı ve Otozomal genetik geçişleri gösterilmiştir (Notarangelo 2010, Al-Herz 2011).

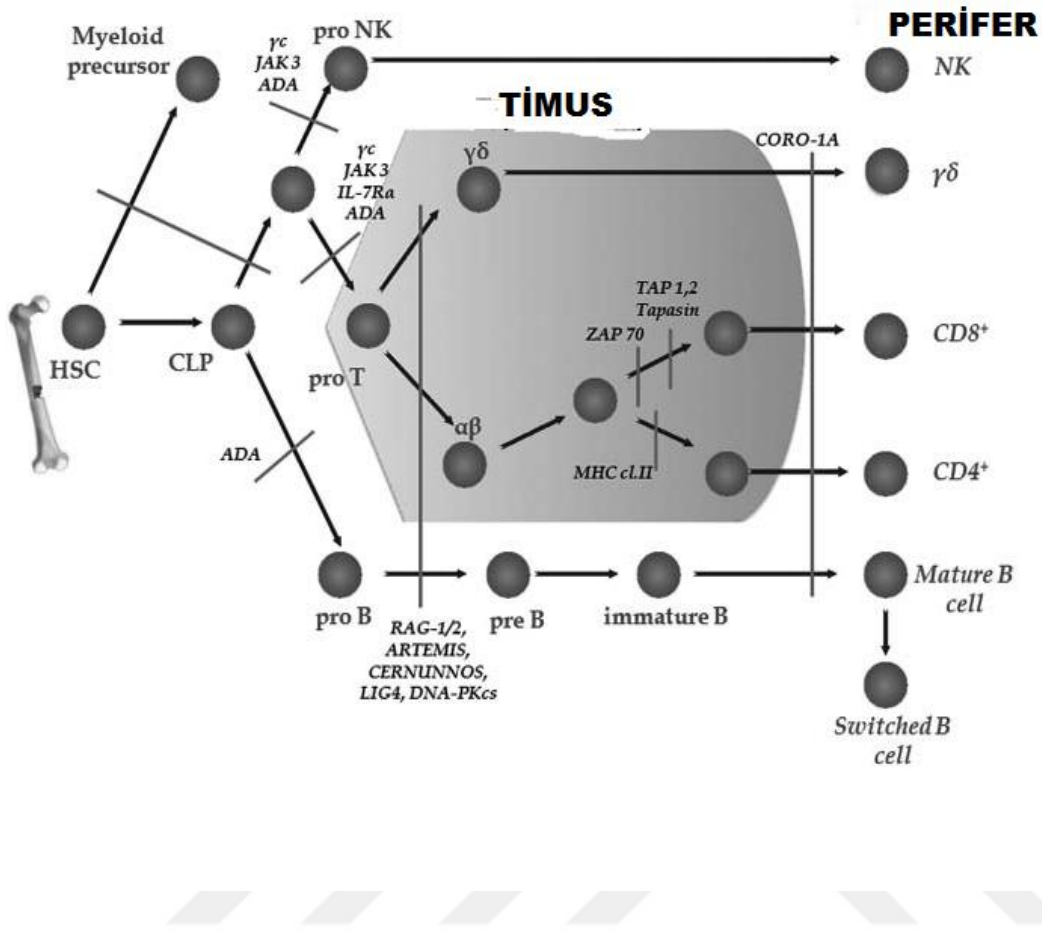
### 2.2.KOMBİNE İMMÜN YETMEZLİKLERDE SINIFLAMA:

Kombine immün yetmezlikler özellikle T lenfosit gelişim basamaklarındaki bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (**Şekil 2.1**). Bu güne kadar bu durumla ilişkili 30'dan fazla genetik defekt tanımlanmıştır. KİY vakalarının büyük kısmını oluşturan AKİY'ler klasik olarak, T-B+ AKİY ve T-B- AKİY olarak sınıflandırılır. Daha önceki sınıflamalarda NK hücrelerini varlığı veya yokluğu da yer almakta idi, ancak bu durum yanıltıcı olabilir. Bu nedenle güncel sınıflamada kullanılmamaktadır. 2011'de güncellenen son KİY sınıflaması Tablo 2.1'de verildi (Al-Herz 2011).

Bu sınıflamada verilen hastalıklarla ilgili klinik ve laboratuvar bulgular aşağıda anlatılacaktır.

**Tablo 2. 1: Kombine T ve B hücre yetmezlikleri (Al-Herz 2011)**

1. T-B+ AKİY
  - a. Gamma zincir eksikliği
  - b. JAK3 eksikliği
  - c. IL-7R alfa eksikliği
  - d. CD45 eksikliği
  - e. CD3 delta/CD3 epsilon/CD3 zeta eksikliği
  - f. Coronin-1A eksikliği
2. T-B- AKİY
  - a. RAG 1/RAG 2 eksikliği
  - b. DCLRE1C (Artemis) eksikliği
  - c. DNA PKcs eksikliği
  - d. ADA eksikliği
  - e. Retiküler disgenезis
3. Omenn sendromu
4. DNA ligaz IV eksikliği
5. Cernunnos eksikliği
6. CD40 ligand eksikliği
7. CD40 eksikliği
8. Purin nükleosid fosforilaz eksikliği
9. CD3 gamma eksikliği
10. CD8 eksikliği
11. ZAP-70 eksikliği
12. Ca kanal bozuklukları
13. MHC sınıf I eksikliği
14. MHC sınıf II eksikliği
15. Winged helix (nude) eksikliği
16. Komplet DiGeorge Sendromu
17. Kıkırdak saç hipoplazisi
18. İkaros defekti
19. Stat5b eksikliği
20. Itk eksikliği
21. Magt1 eksikliği
22. DOC8 eksikliği



**Sekil 2.1:** Lenfosit Gelişim basamaklarına KİY mutasyonlarının etkisi

### 2.1.1.T-B+ AKİY:

#### a. Gama zincir defekti:

İnterleukin IL-2 reseptör gama zincirini kodlayan gendeki (IL2RG) defektin neden olduğu X'e bağlı kalıtım gösteren, en sık görülen AKİY formudur. Tüm AKİY'lerin %30-40'ını oluşturur. Gama zincirinin geni Xq13.1'de kodlanmaktadır (Aloj 2012). Bu AKİY formu, T ve NK hücrelerinin yokluğu ve normal B hücre sayısı ile karakterizedir.

IL-2 reseptörü  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  olmak üzere üç zincirden oluşan karmaşık bir yapıdır. Bu reseptör hem B hem de T lenfositler tarafından ifade edilir. Gama zinciri IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 ve IL21 için reseptör olarak kullanılır (Kovanen 2004). Gama zincirinin sitokinlerle oligomerizasyonu sonrasında JAK1 ve JAK3 aktivasyonu ve reseptör zincirlerindeki kritik tirozin rezidülerinin fosforilasyonu oluşur. Ayrıca STAT-5'in fosforilasyonunu da sağlar.



Bunun sonrasında STAT5 dimerize olur ve çekirdeğe bağlanarak lenfosit gelişimini ve fonksiyonunu sağlayan birçok geni aktive eder (Lin 2000) (Şekil 2.2). Gama zincir eksikliğinde ise bu basamaklar bozulacağı için aktivasyon oluşmaz.

Gama zinciri eksikliği olan hastalarda T hücre eksikliği büyük ölçüde IL-7R sinyal kaybına bağlıdır; NK hücrelerinin bulunmaması ise IL-15R yokluğu ile ilgilidir (van der Burg 2011). Bu hastalarda T hücre yetmezliğine bağlı olarak B hücreleri immatür olup, kord kanındaki naive B hücrelerine benzemekte, düşük oranda IgM tipinde immünglobulin (Ig) üretmektedirler. B lenfositlerin sağlıklı T lenfositlerle uyarıldığında invitro fonksiyonları normaldir.

IL2RG ile ilgili çok sayıda mutasyon saptanmıştır. Mutasyonlar gama zinciri üretimini çeşitli düzeylerde etkileyebilmektedir. Bazı olgularda protein üretebilme fonksiyonu orta derecede etkilenmektedir (leaky fenotip). Bu hastalarda orta derecede lenfopeni, az miktarda T hücre fonksiyonu ve sıklıkla normal serum Ig'leri saptanır. Hatta normal NK sayısı ve sitotoksitesinin olduğu da bildirilmiştir (Noguchi 2008).

Gamma zincirinin c subuniti aynı zamanda büyüme hormonu reseptör sinyalizasyonunda da görev alır. Bu nedenle bu hastalarda altta yatan genetik defekte bağlı sık enfeksiyon ve malnutrisyondan bağımsız büyüme geriliği de görülebilir. Bu durum kök hücre nakli sonrası bazı hastalarda boy kısalığının devam etmesini açıklayabilir (Adriani 2006).

#### **b. Janus Associated Kinase 3 (JAK3) eksikliği:**

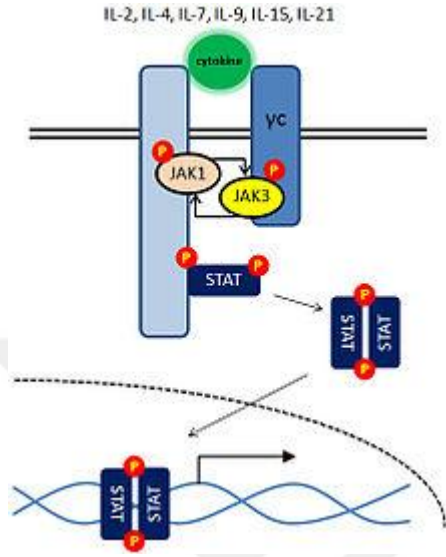
JAK3 bir tirozin kinazdır ve ağırlıklı olarak immün sistemde bulunur (Kawamura 1994). Lenfosit gelişim ve fonksiyonu için gereklidir. 19p13.1'de lokalize JAK3 genindeki mutasyon sonucu JAK3 proteinin yapımı bozulmaktadır, hücre içi sinyal iletiminde defekt oluşmaktadır. JAK3 eksikliği Otozomal resesif kalıtmı bir T-B+ AKİY formudur. X'e bağlı geçiş gösteren formlara göre daha nadirdir. Otozomal resesif geçiş gösteren en sık T-B+AKİY tipidir. Tüm AKİY'lerin %10 ile %20'sini oluşturduğu belirtilmektedir.

Gama zincir eksikliği ile aynı yolak üzerinden ettiği için laboratuvar ve klinik bulguları benzerdir, dolaşımda T ve NK hücre yokluğu ve B lenfositlerin varlığı ile karakterizedir (Kovanen 2004, Aloj 2012).

#### **c. IL7 Reseptör alfa (IL-7RA) eksikliği:**

IL-7, timusta direkt T hücre gelişimini sağlayan sitokindir. IL-7 reseptörünün alfa zinciri defekti T-B+NK+ fenotipinde AKİY tablosuna yol açar, otozomal resesif geçişlidir. İnsan IL-7RA geni 5p13'de kodlanır. Fetal karaciğer ve kemik iliğinden, tüm lenfoid progenitörler,

erken B lenfositleri ve T lenfositlerden eksprese edilir. Timosit yaşı ve maturasyonu için kritik rol aldığı gösterilmiştir. Yetişkinlerin B hücrelerinin gelişiminin IL-7 bağımlı olduğu, ancak neonatal B hücre gelişimi için gerekli olmadığı gösterilmiştir (Kikuchi 2005, Parrish 2009). Bu hastalarda klinik fenotip oldukça heterojendir.



- IL-2: T hücre proliferasyonu ve periferik tolerans devamlılığı
- IL-4: Yardımcı T hücre çoğalması
- IL-7: Timusta timosit gelişimi
- IL-9: Çeşitli hematopoetik hücrelerin canlılığı
- IL-15: NK hücre gelişimi
- IL-21: B hücrelerinde sınıf değişimi

**Şekil 2.2: Gama zincir/JAK3/IL-7RA Sinyal Yoluğu**

Bazı hastalar tipik AKİY özelliklerini taşıırken, bazıları steroid ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisine yanıtız trombositopeni veya perinatal sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu veya muhtemel viral orjinli diare ile ortaya çıkabilir (Giliani 2005).

Genel olarak gam zincir/JAK3/IL-7RA yoluğu tüm AKİY vakalarının büyük kısmını (%67-74) oluşturmaktadır (Kovanen 2004).

#### **d. CD3 Epsilon/ zeta/delta zincir defektleri:**

CD3 molekülü TCR (T hücre reseptör)-CD3 reseptör kompleksi içinde yer alan bir proteindir. CD3 proteini lenfositlerin antijen tanıma ve antikor üreme fonksiyonları için gereklidir. TCR-CD3 ekspresyonu veya fonksiyonundaki bir defekt kombine immün yetmezliğe yol açmaktadır. Literatürde tanımlanmış CD3 zincir defektleri CD3 gama, epsilon, delta ve zeta eksiklikleridir. CD3 gama eksikliği daha sonra bahsedileceği gibi daha ılımlı bir seyir gösterirken, diğer CD3 zincir defektleri AKİY kliniğindedir.

Literatürde homozigot CD3 epsilon mutasyonu olan 2, delta mutasyonu olan 6 vaka, zeta mutasyonu olan 2 vaka tanımlanmıştır. Tipik AKİY semptomları ile ortaya çıkar. Parsiyel

defekt olan hastalarda daha hafif klinik bulgular bildirilmiştir. İmmünolojik testlerinde olgun CD4+, CD8+ T lenfosit yokluğu ile karakterizdir (Ochs 2004, Recio 2007, Roberts 2007). CD3 gama eksikliğinden daha sonra bahsedilecektir.

#### **e. CD45 Eksikliği:**

CD45 molekülü tüm lenfositlerin yüzeyinde bulunan T hücrelerin reseptör sinyalizasyonu ve timusta T hücre gelişiminde yer alan bir transmembran tirozin fosfatazdır. CD45 molekülündeki bozukluklar, ciddi T hücre gelişim defektine yol açar.

Literatürde birkaç vakada T ve B lenfositlerin sinyal iletiminde rol alan CD45 tirozin fosfataz mutasyonuna bağlı ağır kombine immün yetmezlik bildirilmiştir. Otozomal resesif geçişlidir. Oldukça düşük T lenfosit, normal sayıda B lenfosit mevcuttur. T lenfositlerin mitojen yanıtı yok, Ig değerleri düşüktür. Lenfosit yüzeyinde CD45 molekülünün gösterilememesi ile tanı alır (Tchilian 2001, Kung 2006).

#### **f. Coronin 1a eksikliği:**

Coronin proteini tüm ökaryotlarda bulunan aktin regülatörüdür, 7 tipi vardır. Bunlardan Coronin 1-A hematopoetik hücrelerde, özellikle T lenfositlerde bulunur. Eksikliğinde timositlerin hareket kabiliyetinde belirgin bozulma ortaya çıkar. Bunun sonucu timusta CD4+CD8- veya CD4-CD8+ olgun T lenfositler artarken, ciddi periferik T lenfopeni ortaya çıkmıştır (Shiow 2008).

Literatürde 5 vakada gösterilmiştir. Bu vakalardan 3 kardeşle EBV'ye bağlı lenfoproliferatif hastalık bildirilmiştir (Moshous 2013).

### **2.1.2. T-B-SCID:**

#### **a. RAG1-RAG2 Eksikliği:**

B lenfosit yüzeyindeki immünglobulinler ve T lenfosit yüzeyindeki TCR, sabit ve değişken bölgeler içerir. Değişken bölgelerdeki (V(D)J) DNA rekombinasyonu farklı antijenleri tanıma fonksiyonunu sağlar. RAG1 ve RAG2 proteinleri birer endonukleazdır ve bu V(D)J rekombinasyonunu sağlar. Her iki molekülün geni 11p13 kromozomunda lokalizedir. Bu genlerde oluşan mutasyonlar sonucu T ve B lenfosit gelişimi erken dönemde duraklar. NK hücreleri ise bundan etkilenmez. Sonuçta T-B-NK+ tipinde AKİY gelişir (Bassing 2002, Niehues 2010). Tüm AKİY'lerin %10-20'sini oluştururlar. İlk olarak 1996'da, Schwarz's grubu tarafından tanımlanmıştır.

Bu hastalarda T ve B hücreler olmadığı, sadece NK hücreleri olduğu için belirgin lenfopeni vardır. İmmünglobulin sentezi yoktur. Timus çok küçüktür, diğer lenfoid dokular (tonsil, peyer plakları, lenf nodları, vs.) gelişmemiştir. Erken başlangıçlı fırsatçı enfeksiyonlar, persistan daire, malnutrisyon en sık görülen bulgulardır.

#### **b. Artemis Defekti:**

RAG1/2 genleri V(D)J rekombinasyonu sırasında DNA çift sarmal kırıklarını (DSBs) indükleyen endonukleazları kodlar. Bu segmentlerin birleşmesi için nonhomologous endjoining (NHEJ) DNA tamir faktörleri, (KU70, KU80, DNA-dependent protein kinase catalytic subunit (DNA-PKcs), X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 4 (XRCC4), DNA ligaz-4, Cernunnose/XLF ve Artemis ) gereklidir.

NHEJ faktörleri V(D)J rekombinasyonunda kritik rol oynarlar, fakat aynı zamanda DSB tamir, iyonize radyasyon maruziyetiyle oluşan hasarı tamir ve genom stabilitesinin devamlılığında önemlidir. Bu genlerdeki fonksiyon kaybı radyasyona duyarlılık ile karakterize AKİY fenotipine yol açar (Niehues 2010, Aloj 2012). KİY vakalarının %5'inden azını oluşturur.

Artemis mutasyonu DNA tamir defekti sonucu ortaya çıkan bir AKİY formudur. Otozomal resesif genetik geçiş gösterir. Artemis geninin null mutasyonu klasik T-B- AKİY fenotipi ile sonuçlanırken, aynı gendeki hipomorfik mutasyonlar Omenn Sendromu tablosunda ya da infant dönemden daha geç ortaya çıkan T ve B lenfopeni, hipogamaglobulinemi, otoimmün sitopeni ile karakterize kombine immün yetmezlik kliniğine neden olabilir. Diğer DNA tamir defektlerinde olduğu gibi radyosensitivite vardır (Mochous 2001, Ege 2005). Klinik bulgular diğer AKİY'ler gibidir.

#### **c. DNA PKcs eksikliği:**

DNA tamir mekanizmasında görev alan bu proteinlerden biridir. Eksikliği sonucu Artemis ve ligaz-4 eksikliği benzeri T-B- AKİY tablosu ortaya çıkar, ancak fasiyal dismorfizm, büyüme geriliği gibi bulguların eşlik etmemektedir. Bu klinik tablo 2009'da bir vakada tariflenmiştir (van den Burg 2009).

#### **d. Retiküler disgenezis (RD):**

Hüresel ve hümorale immün yetmezlikle birlikte, granülositer serinin yokluğu ile karakterize, hemopoetik kök hücre nakli yapılmazsa erken ölümlü sonuçlanan bir AKİY'dir. Adenilat kinaz-2 (AK-2) gen mutasyonu sonucu ortaya çıkar. AK-2 eksikliği lenfoid ve myeloid prekürsörlerinin apoptozu artmasıyla sonuçlanır. Adenozin deaminaz (ADA)

eksikliğinde olduğu gibi lenfosit öncüllerinin yaşam sürelerinin kısaldığı gözlemlenir. Otozomal resesif kalıtım gösterir ve aşırı lenfopeniyle karakterizedir. Ek olarak RD'li hastalarda ciddi nötropeni ve sensorinöral işitme kaybı da vardır. Yaşamın ilk günlerinde başlayan kusma, diyare ve ağır enfeksiyonlarla kendini gösterir. Kemik iliğinde megakaryosit, retiküler ve eritroid öncülleri izlenirken, granülositer seri öncü hücrelerine rastlanmaz. Timus displaziktir, dalakta lenfoid doku azalmıştır, lenf nodu ve tonsil dokusu izlenmemektedir. T, B ve NK hücre sayıları ile serum Ig seviyeleri çok düşük düzeydedir (Pannicke 2009, Lagresle- Peyrou 2009).

#### **e. Adenozin Deaminaz (ADA) eksikliği:**

ADA eksikliği T, B ve NK hücrelerinde ciddi düşüklükle seyreden, timik hipoplazi ve lenfositlerin mitojene yanıtında bozukluk ile seyreden ağır immün yetmezliklerden biridir. Otozomal resesif kalıttır. Tüm AKİY lerin yaklaşık %20'sini oluşturur, ikinci en sık AKİY formudur (Buckley 1997). ADA eksikliği genetik temeli gösterilen ilk AKİY'dir.

ADA pürin yıkım yolunda rol alan, adenozini inozine dönüştüren bir enzimdir. ADA eksikliğinde adenozin ve deoksiadenozinin toksik fosforile metabolitleri hücre içinde artarak kemik iliği ve timusta lenfoid prekürsörlerin apoptozunun artmasına neden olur. Lenfosit gelişim ve fonksiyonunları etkileyerek ağır immünolojik sorunlara yol açar. ADA geni 20q kromozomunda lokalizedir (Malacarne F, 2005 Nyan 2005).

ADA deoksiadenozin (dAdo) ve adenozinin(Ado) deaminasyonu ile sırasıyla, deoksi inozin ve inozin oluşumunu indükler. ADA eksikliği sonucu dAdo intraselüler ve ekstraselüler alanda birikir. Hücrelerde dAdo, deoxycytidine kinase (dCydK) tarafından deoksi adenozintrifosfata (dATP) dönüştürülür. İntraselüler alanda dATP havuzu genişler. dATP ve dAdo birikimi lenfosit gelişim ve fonksiyonlarını etkileyerek immünolojik bozukluğa neden olur. Ayrıca biriken metabolitler DNA tamir ve replikasyonunu sağlayan ribonukleotid redüktaz enzimini inhibe eder, bu durum immatür timositlerin apoptozuna neden olur. Belirgin ve hatta selektif lenfopeninin olması hızlı lenfosit üretim döngüsünün olduğu timusta ADA üretiminin yüksek düzeyde olmasıyla açıklanabilir. Aynı zamanda immün hücrelerde diğer dokulara göre dCydK ekspresyonu artmıştır. Bu nedenle dAdo'dan dATP dönüşümü daha fazladır (Gaspar 2009, Aloj 2012).

ADA tüm hücrelerde bulunan bir enzim olduğu için, ADA eksikliği olan hastalarda çok sayıda nonimmünolojik anormallik görülebilir. Kostakondral anomaliler, iskelet displazisi, motor fonksiyon bozuklukları, bilateral sensörinöral işitme kaybı, hepatik disfonksiyon ve akciğer bulgularına yol açabilir. Bu hastaların kök hücre nakli sonrası immünolojik

bulgularında düzelme olmasına rağmen kognitif ve davranış problemleri devam edebilir (Gaspar 2009, Aloj 2012).

ADA eksikliği hastalarının yaklaşık beşte birinde klinik daha hafiftir. Hastalığın gecikmiş tipinde 1 ile 8 yaş arası, erişkin veya geç başlangıçlı ADA eksikliğinde sıklıkla 15–39 yaşları arasında tanı konmaktadır. Bazı gecikmiş veya geç başlangıçlı ADA eksikliği vakalarında bronşial astım, serum IgE düzeyinde yükseklik ve otoimmün hastalıklar görülebilmektedir. Persistan ve açıklanamayan lenfopenisi olan çocuk ve erişkinlerin, tekrarlayan enfeksiyon hikayesi varsa ADA eksikliği yönünden araştırılmaları gerekir.

Normal kosullarda ADA aktivitesi plazmada çok düşüktür. Bu nedenle hastaların tanısı kan veya kemik iliğinden elde edilen mononükleer hücrelerde veya eritrositlerde enzim aktivitesine bakılarak konmaktadır. Eritrositlerde dATP'nin yükselmesi ADA eksikliği için tanı koydurucudur.

Diğer AKİY'lerden farklı olarak ADA eksikliği vakalarında HLA-uygun donörü yoksa veya kök hücre nakli başarılı olmamışsa, alternatif tedavi enzim replasmanıdır. Bu tedavide sığırdan elde edilen ve polietilen glikol ile indüklenmiş ADA (PEG-ADA) kullanılır. Bu molekül hücre içine giremez, fakat plazmadaki adenosini elimine eder. 15–60 Ü/kg/hafta dozunda haftada bir veya iki kez intramusküler olarak verilir. Enzim replasman tedavisi (ERT) ile eritrosit içindeki dATP ve S-adenozil homosistein hidrolaz 6–8 haftada normale döner. Tipik olarak T hücre sayısı ve mitojenlere cevapta artış olur. Göğüs grafisinde 3–4 ayda timus gölgesi görünür hale gelir. B hücreleri T hücrelerinden önce artmaktadır. Bazı hastalarda, özellikle geç başlangıçlı ADA eksikliği olanlarda, PEG-ADA'ya karşı antikor gelişebilir. Bu durumda IVIG ve prednisolon tedavisi faydalıdır (Shovlin 1993, Özşahin 1997, Gaspar 2009, Aloj 2012).

### **2.1.3.Omen Sendromu:**

Omen sendromu yaygın eritematoz raş, sıklıkla soyulmayla birlikte protein kaybettiren eritrodermi, ciltte kalınlaşmayla karakterize, kombine immün yetmezlik tablosudur. Bu hastalarda saçlar, kaşlar ve kirpikler dökülmüştür. Raş doğumda varolabileceği gibi hayatın ilk haftalarında da gelişebilir. Özellikle inguinal ve aksiller lenfadenopati, hepatosplenomegali bulunabilir. Laboratuarda serum IgE yüksekliği ile birlikte anlamlı eozinofili ve KİY'le ilgili bulgular mevcuttur.

Genellikle diğer KİY tablolarında olduğu gibi diare, gelişme geriliği vardır. Stafilokoklarla ve Pseudomonas ile cilt enfeksiyonu sıktır. Dolaşan sitokinlerin yüksek düzeyde olması nedeniyle hasta çocuklar genelde huzursuzdur. Pnömoni ve enteritin

enfeksiyöz kaynaklı olmaktan ziyade inflamatuvar olduğu düşünülmektedir (van der Burg 2011).

Klinik tablo maternofetal engraftment ile benzerdir. Ayrımı için genetik çalışmalar yapılarak, dermal T hücre infiltratlarının orjininin saptanması gerekir (Notarangelo 2010). Klasik olarak RAG mutasyonu olan hastalarda tanımlanan bir klinik tablo iken, Artemis defekti, IL7RA eksikliği, 22q11 delesyonu, Ligaz-4 eksikliği, ADA eksikliği, gama zincir defekti, retiküler displazi gibi birçok KİY mutasyonu ile birlikteliği bildirilmiştir.

Bu hastalarda gözlenen inflamasyonun klonal olarak çoğalmış, ağırlıklı olarak Th2 vasfındaki T hücreleri tarafından tetiklendiğine inanılmaktadır. Bu anormal T hücreleri, immün sistemin diğer komponentleri tarafından uygun düzenleme olmadığından, alerjik inflamasyon ve otoimmüniteyi tetikleyen sitokinleri salgılar. Son dönemde elde edilen veriler Omenn Sendromunun farklı genetik AKİY'lerin leaky formları ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur.

Laboratorda diğer KİY'lerden farklı olarak genellikle lenfopeni yoktur, eozinofili ve IgE yüksekliği dikkat çekicidir. CD3+T lenfosit sayısı normal olup, bu hücrelerde aktivasyon belirteçleri (CD45RO, HLADR) pozitifdir. T lenfosit sayısı normal olmasına rağmen, bu hücrelerin invitro mitojen cevabı düşüktür. B hücrelerinin durumu altta yatan genetik defekte bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Siklosporin ve kortikosteroid gibi immün süpresanlar tarafından dokuları infiltre eden T lenfositlerin baskılanması ile ortalama 1-3 haftada klinik düzelme gözlenir. Nakil öncesi myeloablatif tedavi uygulanmayan hastalarda klonal T hücrelerini varlığı başarı oranını düşürürken, bu tedavi rejimleri kök hücre naklinin başarı şansını yükseltir. Hastalığın kesin tedavisi, kemik iliği nakli veya periferik kök hücre naklidir. Bu tedavi yapılarına kadar destekleyici tedavi uygulanır. Günlük IFN-gama kullanımının bir infantta Th1 ve Th2 tip sitokinler arasında dengeyi sağladığı, eozinofil sayısını düşürdüğü ve mitojenlere karşı lenfosit proliferasyonunda artışa neden olduğu bildirilmiştir (Shovlin 1993, Schandene 1993, Özşahin 1997, Villa 2008, Gaspar 2009, Aloj 2012).

#### **2.1.4.DNA ligaz-4 eksikliği:**

DNA ligaz-4 (lig-4), DNA NHEJ faktörü olarak DNA tamirinde ve V(D)J rekombinasyonunda fonksiyon gören bir proteindir. Lig-4 eksikliği DNA tamir defekti bozukluklarından biridir. Otozomal resesif genetik geçiş gösterir. İlk olarak O'Driscoll ve ark tarafından (2001) immün yetmezliği ve gelişme geriliği olan dört vakada tanımlanmıştır. Etkilenen bireylerde, fasiyal dismorfizm, büyüme-gelişme geriliği, mikrosefali mevcuttur ve

bu hastalar tipik olarak pansitopeniktir. Hipomorfik mutasyonlarda enzim aktivitesi tam olarak ortadan kalkmaz, sadece azalır.

Ligaz-4 eksikliğine bağlı olarak hafif düzeyde KİY'den AKİY'e kadar değişen ağırlıkta farklı klinik tablo meydana gelebilir. Bu fenotipik çeşitliliğin nedeni henüz net değildir (Schwartz 2003, Chistiakov 2010, Rucci 2010) .

#### **2.1.5.Cernunnos- XLF eksikliği:**

NHEJ yolu ile DNA tamiri defektiflerinden biridir. Bu hastalarda radyasyona duyarlılık vardır. Ligaz-4 eksikliği ile benzer fenotipe sahiptir. Cernunnos/ XLF bozukluğu, tipik AKİY vakalarına göre daha geç ortaya çıkar. Genellikle boy kısalığı, fasiyal dismorfizm, mikrosefali, psikomor gelişme geriliği, kemik iliği yetmezliği tablosuna yol açar. Literatürde şimdiye kadar 10'dan fazla KİY vakasında Cernunnos eksikliği bildirilmiştir.

Tanımlanan hastaların bir kısmı rayosensitivite ile birlikte T-B-NK+ AKİY tablosunda iken, çoğunluğu düşük IgA ve M düzeyleriyle hafif kombine immün yetmezlik tablosundadır. İki hastada immün globulin sınıf değişim defektine bağlanan IgM yüksekliği tanımlanmıştır. Hastalarda tekrarlayan bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlara sık rastlanır, bir kısmında ise otoimmün sitopeni mevcuttur. Tüm hastalarda büyüme geriliği bulunurken, bazı hastalarda mikrosefali vardır. Düşük B ve T lenfosit sayısı, otoimmün sitopeni, büyüme geriliği ve mikrosefalisi olan hastalarda mutasyon analiziyle yeni defektler bulunabilir. Yeni defektlerin tanımlanması ile fenotip genotip ilişkisi daha iyi anlaşılabilir (Schwartz 2003, Buck 2006, Turul 2011).

#### **2.1.6. Hiper IGM (HİGM) Sendromları:**

Hiper-immunoglobulin M sendromları (HIGM) immün globulin sınıf değişiminin bozulması sonucu ortaya çıkan immün yetmezliklerdir. IgM düzeyi artmış veya normalken, diğer immunglobulinler azalmıştır veya hiç üretilemez. Günümüzde HIGM ile sonuçlanan, CD40L eksikliği, CD40 eksikliği, AID eksikliği, UNG eksikliği, NEMO olmak üzere beş ayrı genetik defekt tanımlanmıştır. Bunlardan CD40L eksikliği ve CD40 eksiklikleri kombine immün yetmezlik sınıflaması içinde yer alır (Davies 2010).

##### **a. CD40 Ligand (CD40L) eksikliği:**

CD40 ligand (CD40L) eksikliği X'e bağlı kalıtım gösteren IgM'den diğer Ig'lere sınıf değişiminde defekte yol açan bir immün yetmezliktir.

CD40L ağırlıklı olarak aktive CD4+T lenfositlerden eksprese edilir ve B lenfositler, monositler, dendritik hücrelerde bulunan CD40 ile etkileşime girer. CD40-CD40 L etkileşimi



B hücre aktivasyon yolunda anahtar rol alır, immün globulin sınıf değişimini başlatır; bu nedenle etkilenen erkek bireylerde IgM dışındaki tüm Ig izotiplerinin üretiminde ağır defekt vardır. Ek olarak, CD40-CD40 L etkileşimi dentritik hücre maturasyonunu sağlar, T lenfosit gelişiminde önemli olan IL-12 sekresyonu ve interferon gama üretimine katkıda bulunur. Bu nedenle hücre içi mikroorganizmalara karşı savunmada önemli rol oynar. Bu molekülde oluşan mutasyonlar sonucu hastalarda fırsatçı enfeksiyonların (P jiroveci and Cryptosporidium parvum) sık olmasının sebebi budur.

CD40L eksikliği olan hastalarda kemik iliğinde promyelosit-myelosit aşamasındaki bloğa bağlı olarak nötropeni ortaya çıkabilir. Vakaların yaklaşık %65'inde nötropeni olduğu bildirilmektedir. Trombositopeni, seronegatif artrit, inflamatuvar barsak hastalığını içeren otoimmün hastalıklara oldukça sık rastlanmaktadır. HIGM sendromunun hemen hemen tüm formlarında olduğu gibi CD40L eksikliğinde de, IgG, A, E düzeylerinde ciddi düşüktür, IgM düzeyi normal veya yüksektir, dolaşımdaki B hücre sayısı normaldir. İzotip dönüşümünü tamamlamış hafıza B hücre oranı belirgin azalmıştır. Serum IgM değerleri kronik antijenik uyarım nedeni ile yaş ile artar.

Bilier sistemde kolanjiopati klinik veya subklinik enfeksiyon sık görülen bir komplikasyondur. Bu hastalarda sklerozan kolanjit, siroz ve kolanjiyokarsinoma riski artmıştır (Winkelstein 2003, Etnizoni 2004, Conley 2009, Davies 2010).

#### **b. CD40 eksikliğine bağlı HIGM:**

HIGM sendromlarının bu nadir formu (HIGM-3) ilk olarak 3 farklı aileden 4 hastada tanımlanmıştır. Otozomal resesif genetik geçişlidir, CD40 mutasyonuna bağlı gelişir.

CD40 molekülü tümör necrosis faktör ailesinin bir üyesidir, B lenfositler, mononükleer fagositler, dendritik hücreler ve aktive epitelyal hücrelerde eksprese edilir. Aktive T hücrelerinde eksprese edilen CD40L ile etkileşime girerek immün globulin sınıf değişimini sağlar.

Eksikliğinde CD40L eksikliğine benzer klinik ve laboratuvar bulgularına yol açar. B lenfosit yüzeyinde akım sitometrik olarak CD40 antijeninin gösterilememesi ile tanı konur (Etnizoni 2004).

#### **2.1.7. PNP eksikliği:**

Pürin nükleosid fosforilaz (PNP), ADA gibi pürin metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. Geni ise 14q kromozomunda lokalizedir. PNP lenfoid dokuda oldukça yüksek

oranda eksprese edilir. Anormal aktivitesi deoksiadenozin trifosfat birikimine neden olur, bu madde DNA sentezini inhibe eder.

PNP eksikliği oldukça nadirdir. Bu hastalıkta immunolojik bozukluklar doğumdan sonra birkaç yıl sonra başlar ve T lenfositler etkilenir. İlerleyici nörolojik bozukluk ve otoimmün hemolitik anemi hastalığın tipik bulgularıdır. PNP eksikliği için hipourisemi bir uyarıcıdır. Serum ürat düzeyinin 1 mg/dl altında olması tanıyı destekler (Nyhan 2005).

### **2.1.8.CD3 gama eksikliği:**

Diğer CD3 zincir defektlerine göre daha ılımlı klinik seyir gösteren bir durumdur. Otozomal resesif geçiş gösterir. Literatürde 4'ü Türk 6 vakada bildirilmiştir. Hastalarda sık enfeksiyonun yanı sıra, otoimmün enteropati, otoimmün tirodit, otoimmün hemolitik anemi, inflamatuvar barsak hastalığı da bildirilmiştir. Laboratuvar değerlendirmede lenfosit sayıları değişken, immün globülinler düşük ya da normal, antikor yanıtları bozulmuştur. CD4+ ve CD8+ T lenfositlerde TCR/CD3 ekspresyonunda bozukluk vardır (Recio 2007, Turul 2008).

### **2.1.9.CD8 eksikliği:**

CD8+ T hücreleri işlenmiş peptidleri MHC sınıf I molekülleri aracılığı ile tanımaktadır. CD8 molekülü, hücre yüzeyinde ya  $\alpha\alpha$  homodimer ya da  $\alpha\beta$  heterodimer şeklinde bulunmaktadır. Ancak CD8 $\beta$ 'nin yüzey ekspresyonu CD8 $\alpha$ 'ya bağımlıdır. CD8 $\alpha$ , sitotoksik T hücrelerinin timustaki olgunlaşmasında önemli rol aldığı için, bu molekülün eksikliği, CD8+ T hücre eksikliği ile karakterizedir. Oldukça nadir görülen CD8 eksikliği, CD8  $\alpha$  mutasyonu sonucu ortaya çıkan bir immün yetmezliktir. CD8 düşüklüğü yapan diğer nedenlerin dışlanması ile tanı konur. İlki aynı aileden üç vaka olmak üzere dört İspanyol vakada tanımlanmıştır.

Hastalık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları özellikle viral enfeksiyonlara yatkınlıkla karakterize olup MHC sınıf I eksikliğine oranla daha hafif klinik seyir göstermektedir (de la Calle-Martin 2001).

### **2.1.10. Zeta associated protein (ZAP) 70 eksikliği:**

ZAP70 proteini hem olgun T hücrelerinin fonksiyonları hem de timustaki öncüllerin gelişimi için kritik role sahiptir. Uyarılmış T lenfositlerde, CD3 reseptörünün zeta zinciri ile ilişkilidir. Timositlerden, matür T hücrelerinden, NK hücrelerinden yaklaşık olarak aynı miktarda eksprese edilir.

ZAP70 eksikliği ile ilgili AKİY, otozomal resesif kalıtım gösterir. Anormal TCR sinyalizasyonu sonucu CD8+T lenfosit yokluğu ve normal veya artmış non fonksiyonel CD4+ T lenfosit sayısına yol açan, ağırlıklı olarak T hücre immün yetmezliğidir.

ZAP70 defekti ilk olarak 1994'de tanımlanmıştır. Selektif CD8+T lenfosit yokluğu ile birlikte lenfositoz ile karakterizedir CD4+ T lenfosit yüzeyindeki TCR-CD3 kompleksine sinyal iletimi belirgin defektiftir. T lenfositlerin mitojen yanıtı yoktur.

Etkilenen çocuklarda hayatın ilk yılında başlayan tekrarlayan viral bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar, diare, büyüme geriliği vardır. Ciddi alt solunum yolu enfeksiyonları ve oral moniliazis sıklığıdır. Aynı zamanda ağır enfeksiyon olmadan tedaviye dirençli atopik dermatid tablosuyla ortaya çıkan daha hafif tipi tanımlanmıştır. Subkutan nodül, lenfadenopati, ekzfoliyatif dermatit, trombositopeni, kronik gastroenterit ve ülseratif kolit birlikteliği gösterilmiş diğer durumlardır (Arpia 1994, Turul 2009).

### **2.1.11. Ca<sup>+2</sup> kanal defektleri:**

İmmün sistemin aktivasyon ve homeostazisi için Ca<sup>+2</sup> sinyalizasyonu kritik düzenleyici rol oynar. Lenfosit aktivasyonu için plazma membranındaki özel Ca<sup>+2</sup> kanallarından Ca<sup>+2</sup> salınımı gereklidir. T hücrelerindeki temel Ca<sup>+2</sup> kanalı ORAI1 olarak adlandırılan gen tarafından kodlanır. ORAI1 stromal interaction molecule (STIM) 1 tarafından aktive edilir. STIM1 depo Ca<sup>+2</sup> konsantrasyonuna duyarlı endoplazmik retikulumda (ER) bulunur. İmmünreseptöre antijen bağlanmasını takiben, örneğin TCR (T hücre reseptörü), ER Ca<sup>+2</sup> deposunu boşaltır, STIM1 aktive edilir ve ORAI1-CRAC (Ca release-activated channelopathies) kanalları açılır.

Bu genlerde mutasyon sonucu ortaya çıkan özgün fenotipte immün yetmezlikte, müsküler hipotoni ve anhidrotik ektodermal displazi vardır. Aynı zamanda STIM1 mutasyonu olanlarda otoimmünite ve lenfoproliferatif hastalık görülür. Bu hastalardaki immün yetmezliğin sebebi bozulmuş T lenfosit aktivasyonudur, T lenfosit gelişimiyle ilgili sorun yoktur (Feske 2010).

### **2.1.12. Major histocompatibility complex (MHC) Sınıf I eksikliği:**

MHC sınıf I eksikliği diğer adıyla tip I çıplak lenfosit sendromu (Tip1 BLS), nadir görülen genellikle hayatı tehdit etmeyen bir hastalıktır. Genellikle akım sitometrik olarak ya da doku grupları çalışılırken MHC sınıf I antijenlerinin gösterilememesi ile tanı konur.

MHC sınıf I molekülü tüm çekirdekli insan hücrelerinde bulunur. Kompleks peptidleri sitotoksik CD8+ T lenfositlere sunar. MHC sınıf I molekülünün fonksiyonunda kritik rol alan

TAP molekülünün 2 subüniti (TAP1 ve TAP2) ve TAPASIN mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Otozomal resesif geçişlidir.

Klinik olarak alt ve üst solunum yollarının kronik bakteriyel enfeksiyonlar, nazal polip, vakaların yarısında granülamatoz cilt lezyonları mevcuttur. Enfeksiyonlar çocukluk çağına başlarken cilt lezyonları daha geç ortaya çıkar. Bu hastalar genellikle erişkin çağa ulaşır. İmmünolojik testlerde normal lenfosit sayısı ile hafif derecede azalmış T lenfosit oranı mevcuttur, CD8+T hücreler düşüktür. Ig ve IgG altgrupları genellikle normaldir (Aloj 2012).

#### **2.1.13. MHC Sınıf 2 eksikliği:**

CIITA, RFXANK, RFX5, RFXAP genleri HLA DR, DP, DQ sentezini regüle eden dört faktörü kodlar, 6p21.3'de lokalizedir. Bunların mutasyonunda normalde timik epitelyal hücreler, aktive T hücreleri ve CD4+T lenfositlere antijen sunan hücrelerden (örn. dendritik hücreler, makrofaj) eksprese edilen MHC sınıf 2 molekül sentezi bozulur. MHC sınıf 2 eksikliği tip 2 çıplak lenfosit sendromu olarak da adlandırılır. Bu defekt sonucu CD4+T lenfosit gelişimi ve B lenfositlerden yardımcı T lenfosit aracılı antikor yanıtı ortadan kalkar. Hipogamaglobulinemi ve düşük CD4+T lenfosit sayısı çoğu hastada saptanır. T ve B lenfosit fonksiyonlarındaki bozukluğa bağlı olarak viral, bakteriyel, fungal, protozoal enfeksiyonlar siktir. Otozomal resesif geçiş gösterir. Kötü prognoza sahiptir. HLA uygun aile içi nakilde dahi başarı %50'nin altındadır, akut graft versus host hastalığı (GVHD) insidansı yüksektir. Kök hücre nakli erken dönemde (<2y), HLA-uyumlu kardeşten yapılırsa daha başarılıdır (Quederni 2011).

MHC sınıf 1 ve 2 ekspresyonunun ikisinin de bozulmasıyla ortaya çıkan tablo Tip 3 çıplak lenfosit sendromu olarak adlandırılmaktadır. Klinik ve prognoz MHC sınıf 2 eksikliği ile benzerdir.

#### **2.1.14. Winged Helix- Nude Defekti:**

Timusta eksprese edilen fakat hematopoetik seride bulunmayan winged-helix-nude (WHN) geninde mutasyona bağlı ortaya çıkan ağır kombine immün yetmezliktir. Hastalık T hücre defekti, alopesi ve tırnak distrofisi ile karakterizedir.

WHN geni forkheadbox N1 (FOXN1) transkripsiyon faktörünü selektif olarak cilt ve timusta eksprese eder. Mutasyonu sonucu insanda konjenital total alopesi, timüs yokluğuyla birlikte otozomal resesif T-B+NK+ AKİY tablosu ortaya çıkar. İnsan formu ilk olarak İtalya'da bir köyde iki kız kardeşte tanımlanmıştır (Adriani 2004). FOXN1 varlığı aynı zamanda embriyonik nöral tüp gelişimi için de gereklidir. Hastalığın tanımlandığı köyde

nöral tüp defekti, anensefali, birinci trimester düşüklerinin heterozigot bireylerin evliliğinde oldukça yüksek sıklıkta olduğu görülmüştür (Amorosi 2008).

Bu hastalarda kemik iliği naklinin uzun dönem kür için başarısız olduğu düşünülmektedir.

### **2.1.15. Komplet DiGeorge Sendromu:**

DiGeorge sendromu üçüncü ve dördüncü farengeal kese ve arkusların gelişim defekti sonucu ortaya çıkan, timus ve paratiroid glandlarda gelişim defekti, konoturunkal kalp anomalisi, fasiyal dismorfizm, beslenme güçlüğü, psikiyatrik hastalık insidansında artma ile karakterize bir tablodur. Farklı serilerde %35–90 arasında değişen oranlarda hemizigot 22q11 delesyonu gösterilmiştir, hastaların az bir kısmında 10p13–14 delesyonu saptanmıştır. Otozomal dominant geçiş gösterdiği düşünülmektedir. Çoğu vakada, rezidüel timik gelişim kapasitesi olması nedeni ile hafif derecede T hücre yetmezliği vardır, bu vakalar Parsiyel DiGeorge Sendromu olarak adlandırılmıştır. Komplet DiGeorge Sendromu'nda ise total timik ve paratiroid bez aplazisi görülmektedir. Hastalar ciddi hipokalsemi, kalp defekti ve AKİY benzeri immün yetmezlikten dolayı kötü bir prognoza sahiptirler, kök hücre nakli ya da timus nakli yapılmaksızın hayatta kalmaları zordur. Komplet DiGeorge sendromlu hastalar tüm vakaların % 10'unu oluşturur (Kılıç 2004, Notarangelo 2010).

### **2.1.16. Kıkırdak Saç Hipoplazisi (KSH):**

KSH spektrum hastalıkları yenidoğan döneminde, hatta prenatal tanı alan ağır orantısız boy kısalığıyla karakterizedir. Diğer bulgular eklem hipermobilité ve sıklıkla ipeksi ince saç, immün yetmezlik, anemi, spermatogenezde yetersizlik, gastrointestinal disfonksiyon ve artmış malignensi riskidir. Vakalar aynı aileden bile olsa klinik değişkendir. Otozomal resesif geçiş gösterir. Tanıda temel olarak klinik bulgular, karakteristik radyolojik bulgular, bazı vakalarda immüdisfonksiyona ait kanıtlar, makrositik anemi ve veya gastrointestinal bulgular önemlidir. Ribonukleaz mitokondrial RNA processing (RMRP) gen mutasyonu bu klinikle birlikte tanımlanan tek defektir. Bu genin en önemli fonksiyonu mitokondrial DNA sentezidir. Moleküler testler tanıyı doğrulamaya yardımcı olur. Erken tanı ile hastalıkla ilişkili morbiditelerin (örneğin enfeksiyon kontrolü, canlı aşılardan kaçınma ve aşılanmanın yapılmaması ve malignensi gelişimi) önlenmesi ve yönetilmesi önemlidir. Olguların %57'sinde CD3+ T hücre oranında azalma, %83'ünde lenfoproliferatif yanıtta azalma, %35'inde IgA ve/veya IgG alt gruplarında düşüklük tanımlanmıştır (Hermanns 2006).

### **2.1.17. İkaros defekti:**

İkaros geni B lenfosit gelişim ve fonksiyonu için gerekli zinc finger transkripsiyon faktörlerini kodlar. İnsanda ilk olarak hidrops tablosunda pansitopenik bir yenidoğanda tanımlanmıştır. B ve NK hücre yokluğu, normal sayıda T lenfositleri, hiposelüler kemik iliği saptanmıştır (Goldman 2012).

### **2.1.18. STAT5B defekti:**

STAT5b çeşitli sitokin ve hormonlara yanıt olarak sinyal iletimi ve transkripsiyon faktörlerini aktive eden bir moleküldür. Özellikle T hücrelerinin IL-2 yanıtında önemlidir. Bu molekül aynı zamanda Büyüme hormonu (GH) sinyal iletiminde de rol alır.

STAT5b eksikliği otozomal resesif genetik geçişlidir. Orantısız boy kısalığı ve hücrel immün yetmezlikle karakterizedir. Ek olarak çıkık alın, kemerli burun gibi fasiyal dismorfik bulgular ve tiz ses mevcuttur. Sık pulmoner enfeksiyonlar mevcuttur, bunun yanı sıra fırsatçı enfeksiyonlar (hemorajik Varicella, Herpes zoster ve Pneumocystis jiroveci) da bildirilmiştir. Hastalarda hafif T lenfopeni, azalmış mitojen cevabı, azalmış NK hücre ve gama delta T lenfosit sayısı saptanır. B hücre sayısı ve aşı yanıtı normaldir. STAT5b fonksiyonu olmayan çoğu hastada aynı zamanda, kronik erken başlangıçlı diare, egzema ve lenfositik interstisyel pnömoni gibi immün regülasyon bozukluğunu düşündüren bulgular da vardır (Kofod 2003, Bernasconi 2006, Cohen 2006).

### **2.1.19. ITK defekti:**

IL-2 inducible T-cell kinase (ITK) eksikliği nadir görülen ITK geninde homozigot mutasyon sonucu ortaya çıkan ve Epstein-Barvirus (EBV) enfeksiyonunun kontrol edilememesi sonucu B lenfosit kaynaklı lenfoproliferatif hastalığa yol açan bir bozukluktur. Otozomal resesif geçişlidir. Klinik ve immünolojik bulgular birçok klinisyen için net değildir. Tedavide ritüksimabın (anti cd20) faydalı olduğu gösterilmiştir (Mansouri 2012).

### **2.1.20. MAGT1 defekti:**

Mg<sup>2+</sup> ATP'nin kofaktörü olarak ve çeşitli polifosfat içeren moleküllerin, örneğin DNA, RNA ve çeşitli enzimlerin regülasyonunda rol oynar. Aynı zamanda intraselüler sinyal iletiminde önemlidir. Suboptimal düzeyde Ca<sup>+2</sup>, Mg<sup>+2</sup> konsantrasyonunda PHA ile lenfosit aktivasyonu ortaya çıkar. Bu bilgi ikisi kardeş 3 erkek hastada X'e bağlı magnezyum transporter protein1 (MAGT1) gen defektine bağlı KİY gösterilmesi ile doğrulanmıştır. Bu defekt sonucu receptor-induced phospholipase C $\gamma$ 1(PLC $\gamma$ 1) aktivasyonu ve Ca<sup>2+</sup>

sinyalizasyonu bozulur. Klinik bulgular, kronik viral enfeksiyonlar, özellikle EBV (bir hastada EBV'ye bağılı lenfoma bildirilmiştir), tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, viral pnömoni, herpes virüs enfeksiyonları ve kronik diaredir. İmmünolojik incelemede CD4+T lenfopeni ve invitro CD3 stimülasyonu ile T lenfosit proliferasyon ve aktivasyonunda yetersizlik saptanır, phorbolmyristat yanıtı ise normaldir. İdiyopatik CD4 lenfopenisi olan hastaların bir kısmının bu defekti taşıdığı düşünülmektedir. XMEN (X-linked immunodeficiency with magnesium defect and EBV infection and neoplasia) hastalığı olarak da adlandırılmaktadır (Li 2011).

### **2.1.21.DOCK8 eksikliği:**

Dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) geni kromozom 9p24 bulunur, bu büyük protein (yaklaşık 190 kDa) intraselüler sinyal ağında yer alır, Dedicator of cytokinesis (DOCK) protein ailesinin üyelerinden biridir. DOCK ailesi proteinleri hücre migrasyonu, adezyonu, morfolojisi ve gelişimi ile ilgili görev alır. DOCK8 filamantöz aktinin organizasyonunda görev olarak fonksiyon görür; insan plasentası, akciğer, böbrek ve pankreas, daha az oranda da beyin, kalp ve iskelet kas hücrelerinde bulunur (Ruusala 2004).

DOCK8 genindeki bozukluklar Otozomal resesif Hiper IgE sendromu (OR-HİES) ile sonuçlanır. Bu hastalarda tekrarlayan otitis media, sinuzit, sinopulmoner enfeksiyonlar, Staph aureus kaynaklı cilt enfeksiyonları, Herpes simplex ve zoster enfeksiyonları, Molluscum contagiosum ve papillomavirus ile ağır ve persistan enfeksiyonlar, atopik egzema ve anafilaksi görülür. Bazı hastalarda ciltte skuamöz hücreli karsinom ve T lenfosit kaynaklı lösemi/lenfoma saptanabilir. İmmünolojik incelemede IgE yüksekliği, eozinofili ve IgM düşüklüğü bulunur. CD4+ ve CD8+ T lenfosit proliferatif yanıtlarında düşüklük vardır (**Engelhardt 2009**).

Tedavide temel prensipler profilaksiler, egzemaya yönelik yaklaşımlar (nemlendirme, antihistaminik, gıda alerjisi varsa diyet, topikal ya da sistemik steroid), antikor yanıtı bozuk olan ve profilaksilere rağmen enfeksiyon kontrolü sağlanamayan hastalarda IVIG desteği ve komplikasyonlara (otoimmünite, malignite, vs) yönelik tedavilerin düzenlenmesidir. DOCK8 mutasyonlarının KİY'e neden olduğunun görülmesiyle, son dönemde bu hastalarda kök hücre nakli denenmeye başlamıştır.

### **2.1.22.CD4 eksikliği:**

Dünya Sağlık örgütü tarafından ağır açıklanamayan HIVseronegatif immünosupresyon olarak da adlandırılmaktadır. Tanı kriterleri: “Hücrel immün yetersizlik düşündüren

hastalık bulguları, değişik zamanlarda en az 2 ölçümde CD4+ T hücre sayısının 23 aydan küçük çocuklarda  $<1000/\text{mm}^3$ , 2 yaş ve üzeri çocuklarla, erişkinlerde ise  $<300/\text{mm}^3$  veya CD4+T lenfosit oranının total T lenfosit oranının %20'sinden az olması, HIV veya diğer lenfotropik ajanların dışlanması, tanımlanmış immün yetersizlik veya immünosupresif ilaç kullanım öyküsü veya otoimmünitenin olmaması"dır.

Bu olgularda CD4+T lenfositlerindeki düşüklüğün nedeni açıklanamamıştır. Bazı olgularda invitro şartlarda saptanan T hücre apoptozisinde artışın bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Klinik tablo değişiklik gösterir. Asemptomatik olguların yanı sıra fırsatçı enfeksiyonlar, tüberküloz, papiloma virus enfeksiyonları ve polyomavirus/JC virusa bağlı progresif multifokal lökoensefalopatinin görüldüğü olgular da tanımlanmıştır. Hastaların çoğu adölesandır. Naiv CD4+T lenfositler hafıza CD4+T lenfositlerden daha çok etkilenmiştir. Değişik derecede hipogamaglobulinemi yaygındır (Zonios 2008). Güncel KİY sınıflamasında yer almamakla beraber daha önceki sınıflamada yer almıştır.

## **2.3.KİY'LER İLE İLGİLİ DİĞER DURUMLAR**

### **2.3.1. Maternal engraftment:**

Sağlıklı bir yeni doğanın dolaşımında plasenta yoluyla geçen maternal kaynaklı hücrelerin varlığı net olarak gösterilmiştir. İmmün sistemi sağlıklı bebekte, bu maternal hücreler kendi T hücreleri tarafından rejeke edilir. Ancak selüler immün yetmezliği olan infantta maternal kaynaklı bu T hücreler uzun süre dolaşımında yaşayabilir. Kök hücre nakli yapılan bir merkezde %40 hastada maternal orjinli T lenfositler saptanmıştır, ancak tümünde klinik olmadığı görülmüştür. Varolan T hücrelerinin çeşitliliği sınırlı olup ağırlıklı olarak CD8+CD45RO+ hücrelerdir. Bu hücreler genellikle non fonksiyoneldir, mitojen yanıtları bozuktur. Bu vakalar asemptomatik olabileceği gibi kutanöz bulgular, ishal, hepatit gibi GVHD benzeri kliniğe yol açabilir. Ancak literatürde fonksiyonel maternal kaynaklı T hücreleri sayesinde semptomların başlaması geciken, uzun yaşam süresi olan hastalar bildirilmiştir. Maternal engraftment olan hastalarda anne dışında yapılan kemik iliği naklinin başarısı düşmektedir (Tezcan 2005, Palmer 2007).

### **2.3.2. Atipik AKİY**

Bazı AKİY vakalarında dolaşımında değişik miktarda T lenfositler varolabilir. Bu T lenfositler Omenn Sendromunda görülen klonal, otoreaktif T hücreler, maternal orjinli T hücreler (maternal engraftment) dir. Bunların dışında CD3 gama eksikliği gibi bazı mutasyonlar T hücrelerinin sayısından çok fonksiyonunu etkilemektedir.



Daha önce bahsedildiği gibi tipik AKİY vakalarında hastalar tedavi edilmezse, genellikle bir yaşından önce kaybedilir. Giderek artan sıklıkla AKİY ile ilgili genlerdeki hipomorfik mutasyonlar sonucu bazı protein fonksiyonlarının korunduğu ve bir miktar T lenfosit fonksiyonu olduğu görülmektedir. Bu vakalar Atipik AKİY olarak adlandırılır.

Bazı AKİY mutasyonlarında erken dönemde ortaya çıkabilecek somatik reversiyon sonucu da bu tablo meydana gelebilir.

Hastaların çoğunda bozuk T lenfosit ve antikor yanıtı söz konusu iken bazı hastalarda normale yakın immün cevap varolabilir. Lenfosit fonksiyonları bozuk olanlarda klasik AKİY olduğu gibi ilk bir yaşta başlayan semptomlarla birlikte, otoimmün sitopeniler, lenfadenopati, cilt döküntüsü, organomegali, kutanöz granülaömatöz lezyonlar, kolit saptanabilir. T lenfosit fonksiyonları az etkilenenlerde semptomların ortaya çıkışı ileri yaşlara kayabilir. Roifman ve ark çalışmasında total CD3+T lenfosit sayısı  $500/\text{mm}^3$  altında olanlarda enfeksiyonla ilgili bulgular ön plandayken,  $500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olanlarda ek olarak kutanöz semptomlarla lenfadenopati ve hepatosplenomegaliyi içeren lenfoproliferatif durumlar eşlik etmektedir. Bu bulgulardan yola çıkarak CD3 sayısı  $500/\text{mm}^3$  üzerinde olanlar atipik AKİY olarak kabul edilebilir (van der Burg 2010, Roifmann 2011).

## **2.4.KİY'LERDE TANI:**

### **2.4.1.Klinik Bulgular:**

Bu hastalarda altta yatan genetik bozukluk ve bozukluğun immün sisteme etkilerine göre değişen bulgular saptanabilir. Genel olarak hayatın erken dönemlerinde başlayan oral monilya, solunum yolu enfeksiyonları, diare ve buna bağlı büyüme geriliği en önemli bulgulardır. Özellikle AKİY'li hastalarda, doğumda genellikle sağlıklı görünen bebekte, 6 aydan önce bakteriyel, viral ve fungal kaynaklı enfeksiyonlar ortaya çıkar.

Candida albicans, Pneumocystis carini gibi fırsatçı organizmalar ile persistan enfeksiyonlar sıktır. Varicella, adenovirus, respiratuar sinsiyal virus (RSV), parainfluenza, sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), ve Bacillus Calmette-Guerin (BCG), ölüme yol açabilir. Bakteriyel enfeksiyonlar daha nadirdir. Ancak retiküler disgeneziste agranülositoza bağlı hayatın ilk günlerinden itibaren ağır bakteriyel enfeksiyonlar görülebilir. Yüzeyel mantar enfeksiyonları sıktır. En fazla oral monilya görülür, genellikle doğumdan itibaren gözlenir, tedaviye dirençlidir ve yaygındır. Ağır invaziv mantar enfeksiyonları nadirdir ancak ölümcül seyreder.

Uzamış solunum yolu enfeksiyonları sıktır. Sinsi, progresif seyirli, radyolojik olarak intertisiyel pnömoni ve hiperinflasyon olan vakalarda Pneumocystis jiroveci kaynaklı pnömoniyi düşünülmelidir. Ancak özellikle intertisiyel akciğer patolojilerinde sitomegalovirus (CMV), adenovirus, RSV veya parainfluenza virus etken olabilir.

Hayatın ilk aylarında ortaya çıkan diare malnutrisyona neden olur. Diare viral enfeksiyonlara bağlı olabileceği gibi, ışınlanmamış kan ürününe bağlı Graft versus host hastalığı (GVHD), maternal kaynaklı T lenfositlerine bağlı GVHD (maternal engraftment) veya Omenn sendromunun bir bulgusu olabilir.

Ciltte eritematöz döküntü saptanabilen başka bir bulgudur. Maternal engraftment, GVHD dermal T hücre infiltrasyonu ya da Omenn sendromunda görülen aktive otolog T hücrelerinin cilt invazyonu sonucu ortaya çıkan doku hasarına bağlı ortaya çıkar. Ek olarak bazı AKİY formları farklı sistemlerle ilgili çeşitli bulgularla ilgili olabilir. Ağır invaziv fungal enfeksiyon nadirdir fakat fetaldir. Geniş persistan yüzeyel candidiazis sıktır.

Enfeksiyonlara bağlı organomegali saptanabilir. Lenf nodları hipoplaziktir.

Aile öyküsünde anne baba akrabalığı, özellikle bir yaş altı kardeş ölüm öyküsü otozomal resesif geçişli KİY'lerde önemlidir. Erkek bebeklerin etkilenmesi varsa X'e bağlı genetik geçişli tipler akla gelmelidir (Buckley 1997, Buckley 1999, Berrington 2000, Fischer 2000, van der Burg 2011).

**Tablo 2.2: Kombine İmmün Yetmezlik: Kriterler ve Destekleyici Bulgular (10)**

**Kriterler**

Diğer sekonder immün yetmezlikleri dışlandıktan sonra, örneğin HIV, ilaç, aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması

1. Tipik enfeksiyonların varlığı (örneğin, PCP, CMV pnömonisi, ağız yarası, tekrarlayan invaziv enfeksiyonlar) ve/veya lenfoid malignensi ve/veya 2 yaş altı granülom/otoimmünite
2. Dolaşımdaki T lenfositlerin sayısı veya fonksiyonundaki azalmanın doğrulanması
3. Düşük T-cell receptor excision circle (TREC) düzeyi, kısıtlanmış T lenfosit repertuar çeşitliliği veya her ikisi
4. T lenfosit fonksiyonlarını etkilediği kanıtlanan mutasyon varlığının gösterilmesi

**Destekleyici Bulgular:**

1. Aşkar T hücre yetmezliğine ait aile öyküsü
2. T hücre yetmezlikleri ile ilişkili bulgu ve semptomların varlığı örneğin: kısa boy (örneğin, kırkırdak saç hipoplazisi), mikrosefali (örn, DNA ligaz 4), mental retardasyon (örn, ADA eksikliği),
3. Anormal timus morfolojisi

Tablo 2.2’de KİY tanısı için kriterler ve destekleyici bulgular, Tablo 2.3’de çeşitli KİY’lere eşlik eden klinik ve laboratuvar bulgular verilmiştir.

**2.4.2.Fizik muayene:**

Kombine immün yetmezliğin tipine göre farklı muayene bulguları saptanabilir. İmmün sistemin etkilenmenin az olduğu durumlarda, AKİY vakalarında erken dönemde tamamen normal muayene bulguları gözlenebilir.

AKİY tanısı alan bebeklerde, 3–6 aydan itibaren semptomları başlaması ile huzursuzluk, düşkün görünüm, malnutrisyon, oral yaygın monilya, diaper bölgede mantar enfeksiyonu saptanabilir. Klinik olarak saptanabilir lenfoid doku yoktur, ancak zaten normal infantlarda da lenf nodları ve tonsiller genellikle oldukça küçüktür. Omen sendromunda lenfadenopati saptanabilir.

Solunum yolu enfeksiyonu varsa siyanoz, takipne, dispne, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler gözlenebilir. Hasta septik ise dolaşım bozukluğu, taşikardi bulunabilir. Malnutrisyon ve malabsorbsiyona bağlı batın distansiyonu vardır. Enfeksiyonlara bağlı (özellikle CMV, EBV, BCG diseminasyonu) hepatosplenomegali saptanabilir. Maternal engraftment, GVHD, Omenn sendromuna bağlı eritematöz cilt döküntüsü, soyulmalar görülebilir.

Bu bulgular dışında immün yetmezliğin tipine göre nörolojik sistem, iskelet sistemi, endokrin, ürogenital sistemle ilgili bulgular da saptanabilir (Tablo 2.3) (Buckley 2004, Grifith 2010, van der Burg 2011, Aloj 2012).

**Tablo 2.3: Çeşitli KİY mutasyonlarına eşlik eden spesifik klinik ve laboratuvar bulgular**

JAK3, $\gamma c$	Atipik form: otoimmünite, splenomegali, gastrointestinal malabsorbsiyon
IL-7R $\alpha$	Trombositopeni, perinatal CMV enfeksiyonu
ADA	İskelet, karaciğer, akciğer, gastrointestinal ve SSS anomalileri, mezengial skleroz ve anormal renal fonksiyon
PNP	Nörolojik disfonksiyon, otoimmünite, malignensi, düşük serum ürik asit düzeyi
RAG1/2	Omen Sendromu: Eritrodermi, alopesi, büyük lenf nodları ve hepatosplenomegali inkomplet OS: eritrodermi/cilt döküntüsü ve hepatomegali, KİY ile birlikte gama/delta T lenfosit artışı, otoimmun sitopeni
ARTEMIS, KU70/80, DNAPK-cs, LIG4, CERNUNNOS/XLF	Radyosensitivite, dismorfizm, büyüme geriliği, mental retardasyon
AK 2	Sensörinöral işitme kaybı, nötropeni
ZAP70	Persistan eksfoliyatif dermatit, subkutan nodüller, lenfadenopati, trombositopeni, kronik gastroenterit, ulseratif kolit
TAP1/2	Nazal polip, kronik granülamatoz inflamasyonla birlikte cilt ülserleri
Coronin 1A	Aşı sonrası ağır Varisella, psikiyatrik bozukluklar
DOCK8	Tekrarlayan otitis media, sinüzit, sinopulmonar enfeksiyonlar, Staphylococcus Aureus, Herpes Simplex ve Zoster kaynaklı cilt enfeksiyonları, Molluscum contagiosum ve papillomavirusa bağlı ciddi persistan enfeksiyon, atopik egzema, squamous hücreli karsinom, T hücre kaynaklı lösemi/lenfoma, mental retardasyon Yüksek IgE düzeyi, eozinofili, düşük IgM düzeyi, CD4+ ve CD8+ T hücre proliferatif yanıtında yetersizlik
FOXN1	Konjenital alopesi, tırnak distrofisi, nöral tüp defekti; ağır T lenfosit yetmezliği
Hiper IgM sendromları	Nötropeni, kolanjiopati
STAT5B	Boy kısalığı
22q11	Konoturunkal kalp anomalisi, hipoparatiroidi, fasyal dismorfizm, psikiyatrik bozukluklarda artma

### 2.4.3.Laboratuvar:

Kombine immün yetmezliği düşündüren bulguları olan hastalarda laboratuvar bulguları ile tanı doğrulanır. Hemogram ve periferik yayma ile dahi önemli bulgular elde edilebilir. T hücreleri dolaşımdaki lenfositlerin yaklaşık %70'ini oluşturur, bu nedenle AKİY çocukların neredeyse hepsi lenfopeniktir. ALS'nın yaşa uygun referans aralıklarına göre değerlendirilmesi gerekir. Sağlıklı bir yenidoğanda 3,400–7,600/mm<sup>3</sup> arasındadır. Bunun dışında bir yaş altında 3000/mm<sup>3</sup>, bir yaş üstü 1500/mm<sup>3</sup> altındaki toplam lenfosit sayıları lenfopeni olarak kabul edilmelidir. Özellikle aile öyküsü olan bebeklerde ilk 3 ayda bile hemogramda lenfopeni tanı için önemlidir. Bu hastaların lenfositlerinin mitojenlere, antijenlere, allojenik hücrelere invitro proliferatif yanıtı yetersizdir.

Akciğer grafilerinde timus imajı çoğu vakada izlenmez. Timüs çok küçüktür (genellikle 1gramdan daha az), timosit, kortikomedüller ayırım ve Hassall korpüskülleri yoktur. Ancak güncel çalışmalar normal kök hücre sağlanırsa timusun normal T hücre gelişimine yardım etme kapasitesinin olduğunu göstermiştir

Lenfopeni ile birlikte çok düşük IgM ve A değerleri tanıda önemlidir, IgG düzeyi özellikle 3–6 aya kadar anne kaynaklı olabileceği için değerli değildir.

Bunun dışında immün yetmezliğin tipine göre nötropeni, anemi, trombositopeni, eozinofili, IgE yüksekliği de saptanabilir.

Hastalardan izole edilen enfeksiyon ajanlar alışılmışın dışında fırsatçı ajanlardır. Antikor yanıtları bozuk olacağından viral ajanların tanısında, özellikle CMV, serolojik bulgular değersizdir.

Bu bulgular ile KİY düşündüren hastalarda akım sitometrik olarak lenfosit alt gruplarının belirlenmesi ve ardından genetik çalışmalar ile kesin tanının konması gerekir (Buckley 1997, Myers1999, Antoine2003, Buckley 2004, Griffith 2009) .

T-cell receptor excision circles (TRECs), timusta aktif timosit üretimini gösteren, V(D)J rekombinasyonunun bir ürünüdür. Sağlıklı bir yenidoğanda aktif timik fonksiyonların bir göstergesi olarak TREC düzeyleri oldukça yüksektir. Yaşla beraber giderek azalır. AKİY vakalarında PCR tekniği ile ölçülen TREC düzeyleri ölçülemeyecek düzeyde düşüktür. Bu nedenle AKİY erken tanısı için, yenidoğan taraması olarak kullanılmaya başlanmıştır (Notarangelo 2010).

## 2.5. KİİY'LERDE TEDAVİ

### 2.5.1. Konvansiyonel Tedavi ve Koruyucu Önlemler

Özellikle AKİY pediatrik acildir, hızla ele alınmalıdır. Esas tedavi kök hücre veya gen nakli ile immün sistemin yeniden yapılandırılmasıdır. Kök hücre nakli beklenirken, her hasta için sıkı temas izolasyonu sağlanmalı, cilt ve mukoza bakımları yapılmalıdır. T hücreleri sayıca az ve veya disfonksiyonel olduğu için P jiroveci (carinii) pneumonia (PCP) profilaksisi nakil yapılana kadar tüm hastalara verilmelidir; bu amaçla Trimethoprim-sulfamethoxazole iki aydan büyük, uzamış sarılığı olmayan hastalara başlanabilir. Özel vakalarda antiviral profilaksi de gerekebilir. Yüzeysel mantar enfeksiyonlarını önlemede nistatin ile profilaksi düşünülmelidir. İntravenöz immunoglobulin (IVIG) hızla başlanmalı ve ardından kök hücre nakli için değerlendirilmelidir. Kök hücre nakli sonrası B hücre gelişimi sağlanamazsa aylık IVIG desteğinin devamı gerekir. Serum IgG düzeyini stabil duruma gelene kadar 3 ayda bir sonrasında 6 ayda bir IgG düzey kontrolü yapılmalıdır. Katabolizma fazla olduğunda için doz aralığı kısaltılabilir (2–3 haftada bir); akut enfeksiyonlarda IgG eliminasyonu artar, ölçümlerle IVIG dozu arttırılabilir, aralık kısaltılabilir.

Enfeksiyon bulguları silik olabilir, ateşli hastalara kültürleri alınarak kısa zamanda geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır.

AKİY şüphesi olan hastalara CMV bulaşmasını engellemek ve GVHD önlemek için ışınlanmış ve lökosit deplese kan ürünü verilmelidir. Canlı attenüe aşılar dissemine hastalık ve buna bağlı ölüm gelişebileceği için hastaya ve aile bireylerine uygulanmamalıdır. Suçiçeği veya Herpes zosterle teması takiben varisella zoster Ig'i kullanılmalıdır. Oral asiklovir alternatif bir ilaçtır, hastalık seyrinin hafiflemesine yardımcı olabilir. RSV sezonlarında aylık RSV Ig'i kullanılabilir. RSV enfeksiyonu varsa ribavirin denenebilir.

AKİY tanısı alan hastaların çocuk göğüs hastalıklarına hızlıca konsülte edilerek gelişebilecek akciğer hasarının önlenmesi önemlidir. Odak belirlemede görüntümeden faydalanmalıdır. Enfeksiyon şüphesinde hızla taramalar yapılmalı, gerekirse biyopsi materyali, bronkoalveolar lavaj (BAL) kültürü ve PCR tekniklerinden faydalanılmalıdır. Antikor yanıtları bozuk olacağından serolojik taramalar negatif bulunabileceği unutulmamalıdır.

Nakil öncesi kemoterapi verilecek ise damlacık yoluyla bulaşan virüsler ve Aspergillus bulaşısı açısından pozitif basıçlı filtreli hava kaynağı gereklidir (Buckley 2004, Griffith 2009, van der Burg 2011).

### 2.5.2. Kök Hücre Nakli (KHN):

Tüm AKİY formları için kök hücre nakli tek küredür. Erken nakil ve sonrasında sıkı monitörizasyon ve enfeksiyonların tedavisi ile yaşam oranı %95'lere ulaşabilir.

Kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir geniş bir repertuar vardır: kemik iliği, mobilize periferik kök hücreler, kord kanı. En uygun donör human leukocyte antigen (HLA)-uygun kardeş veya akrabalık varsa anne ve babadır. Haploidentik (yarı uyumlu) anne baba, HLA-uygun akraba dışı donör ve HLA 5/6 allel uygun akraba dışı donör de başarılıdır, ancak graft yetmezliği, GVHD, yetersiz B hücre fonksiyonu riski yüksektir. HLA identik verici varsa başarılı engraftment için transplant öncesi kemoablasyon veya graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi gerekli değilken, non identik HLA uygun donör için nakil öncesi hazırlayıcı rejimler gereklidir.

Nakil öncesi alıcı ve vericiden enfeksiyöz ajanlar yönünden rutin testler, örneğin stoimegalovirus (CMV), HIV ve hepatit virusları yapılır. Kök hücre nakli sonrası GVHD önleyici tedaviye devam edilmelidir. Tüm kan ürünleri ölümcül seyirli olabilen GVHD önlemek için 25-Gy ışın ile ışınlanmalıdır.

Kök hücre nakli yapılan AKİY hastalar ile ilgili geniş serilerde başarı %80 bulunmuştur. Nakilde 6 ay sonra yaşayan hastalarda gerekli T hücre fonksiyonunun %90'ının B hücre fonksiyonunun %70'inin kazanıldığı görülmüştür.

Avrupa'dan 700 hastaya ait kök hücre nakli verileri 2010'da yayınlanmıştır (Gennery 2010). Bu çalışmaya göre 10 yıllık sağkalım %80'lere kadar ulaşmıştır. HLA uygun donörden nakillerde %90'ı bulan başarı bildirilmiştir.

Prognozu, altta yatan immün yetmezliğin tipi, hastanın yaşı, vericinin durumu belirlemektedir. Genel olarak B+ fenotipteki vakalar B- lere göre daha iyi prognoza sahiptir; B- hastalarda timusta artmış double negatif T hücre popülasyonu mevcuttur, bu nedenle GVHD riski de daha yüksektir. Genel olarak MHC sınıf 2, Omenn Sendromu ve PNP eksikliğinde prognoz kötüdür.

İdeali 3,5 aydan önce olmak üzere 6 ay altı yapılan nakiller daha başarılı bulunmuştur (Neven 2009).

Kord kanı ile yapılan nakillerde B hücre engraftmentinin daha iyi olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (Chan 2013).

Neonatal tarama programları ile erken dönemde enfeksiyon ortaya çıkmadan tanı alan hastalarda sonuç en iyidir. Yeni kemoterapi rejimlerinin başarı şansını arttırdığı gösterildiği için, giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Ancak hazırlayıcı rejim kullanılan ve kullanılmayan hastalar arasında fark olmadığını gösteren yazılar da bulunmaktadır (Patel

2009, Neven 2009). Aynı yayınlarda diğer verilere benzer şekilde tam uyumlu akraba verici ile başarı %100, akraba dışı tam uyumlu verici ile %70 olarak bulunmuştur. Özellikle B-grupta hazırlayıcı rejim verilmesi ile verilmemesi arasından B hücre gelişimi açısından fark olmadığı gösterilmiştir.

Başarılı bir KHN tedavi edicidir, ancak uzun dönem izlemi içeren bazı çalışmalarda bazı hastalarda uzun vadede sekel ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Borghans ve ark (2006) nakil sonrası geç dönemde otoimmünite ve enfeksiyon sıklığının arttığını bildirmiştir. Honig ve ark (2007) ADA eksikliği olan AKİY vakalarında mental retardasyon, motor disfonksiyon, sensorinöral işitme kaybı gibi nörolojik komplikasyonun sık olduğunu bildirmişlerdir. Mazzolari ve ark (2007) 40 hastanın postransplant uzun dönem takibinde endokrin, otoimmün ve davranışsal problemlerin arttığı görülmüştür.

Primer immün yetmezlikli 105 çocuğun transplant sonrası takibinin yapıldığı çalışmada uzun dönemde ADA eksikliği olan çocuklarda cognitive problemler, emosyonel ve davranış sorunları sık bulunmuştur (Titman 2008).

Kök hücre nakli sonrası profilaksileri ve süresi kullanılan rejime ve merkezlerin pratiğine göre değişebilir. Genel olarak, CD4+ T hücre sayısı 200/mm<sup>3</sup>'den fazla, PHA ile proliferatif yanıt %50 ve üzerinde, immün süpresif tedaviler sonlandırıldı ise, profilaksiler kesilebilir. Hastalarda enfeksiyonu düşündüren bulgular ortaya çıktığında, klinik, görüntüleme, laboratuvar ile enfeksiyon ekarte edilene kadar spesifik antibiyotik başlanır. Büyüme ve gelişme dikkatlice takip edilmelidir. Hastanın hazırlayıcı rejime ihtiyacı olduysa, endokrin problemler, nörokognitif gecikme, osteopeni ve dental problemler ortaya çıkabilir (Grifith 2009).

2010 yılında yayınlanan metanaliz sonuçlarında kök hücre nakli yapılan ve gen tedavisi verilen hastaların her ikisinde de T hücre yapılanmasının sağlandığı, ancak B hücre yapılanmasının garantisinin olmadığı görülmüştür. Aynı çalışmada nakil öncesi kemoterapi rejimleri ile B hücre kimerizminin arttığı ancak fonksiyonları açısından fark olmadığı bulunmuştur (Buckley 2010).

### **2.5.3.Nakil Sonrası IVIG Replasmanı:**

Tüm merkezlerde nakil sonrası erken evrede IgG düzeyi 500–700 mg/dL arasında, pulmoner komplikasyon varsa daha yüksek tutulur. IVIG kesme kriterleri merkezlere göre değişkenlik gösterir. Bazı merkezler nakil sonrası 6–12 ay devam eder, bazı merkezler IgM düzeylerinin normale dönmesini bekler. IVIG kesildikten sonra aşılanan hastalarda antikor cevabı oluşmadıysa yeniden başlanması gerekir. B hücre engraftmentini sağlanamayan



hastalarda ömür boyu IVIG kesilmemelidir. GVHD ya da otoimmün hadiseler nedeniyle immünsüpresan alan hastalarda kesilmemelidir (Grifith 2009).

#### **2.5.4.KHN Sonrası Aşılama:**

IVIG desteği kesildikten sonra canlı aşılardan dışındaki aşılardan normal infanta uygulanan şemaya göre başlanmalıdır. Aşı öncesi ve sonrası antikor düzeylerine bakılmalıdır. Canlı aşılardan nakil sonrası 2 yıldan önce, IVIG kesildikten sonra 12-15 aydan önce yapılmamalıdır; aynı zamanda immün süpresifler de kesilmiş olmalıdır (Grifith 2009).

#### **2.5.6. Graft Versus Host Hastalığı (GVHD):**

Kök hücre nakli yapılan ya da ışınlanmamış, lökosit filtresi kullanmadan kan ürünü alan AKİY vakalarında, verici T lenfositlerinin alıcıda oluşturduğu immün reaksiyondur. Enterit, dermatid, hepatit, daha az sıklıkla pnömoni gelişimiyle karakterize bu tablo nakil sonrası 100 gün içinde ise akut, daha sonra ise kronik GVHD olarak tanımlanır. Profilaksiye rağmen HLA identik kardeşten nakillerde bile %30-60 oranında akut GVHD gelişim riski vardır. Akraba dışı ve HLA tam uyumlu olmayan vericiden nakillerde %80'i bulmaktadır. Ancak bu reaksiyonların çoğu hafif düzeyde seyretmektedir. Akraba dışı verici, HLA tam uyumlu olmayan donör, yaşlı verici ve CMV pozitif verici bu riski daha da arttırmaktadır (Bolaños - Meade 2006).

GVHD temeli verici lenfositlerinin alıcıda oluşturduğu immün reaksiyonlardır, bu reaksiyonların gelişiminde alıcının antijen sunan hücrelerin de önemli olduğu gösterilmiştir. Ortalama olarak nakilden 6 gün sonra eritematöz makulopapüler morbiliform raş, ciddi diare ile başlar. Kaşıntılı ve ağrılı olabilen raş hızla vücuda yayılarak soyulmalara yol açar. Eozinofili ve lenfadenopati gelişir, kısa süre sonra hepatosplenomegali, karaciğer enzim yüksekliği, direkt bilirubin yüksekliği ortaya çıkar. Sulu daire ortaya çıkar, bol ve kanamalı olabilir. Bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı ve protein kaybettirici enteropati eşlik edebilir. En ağır formu mortalitesi yüksek olan kemik iliği aplazisidir. Bulgular 100 günden uzun sürüyor ya da 100 günden sonra başlıyor ise kronik GVHD olarak adlandırılır (Ochs 2007).

Tedavide immün süpresifler (steroid, siklosporin, metotraksate, takrolimus, mikofenolat mofetil, vs), ikinci basamakta antitimosit globulin, monoklonal antikorlar kullanılabilir. Ekstrakorporeal fotoferez ve mezenkimal kök hücre nakli yeni denenen yöntemlerdir (Ho 2008).

### **2.5.7. Enzim Replasman Tedavisi (ERT)**

Polietilen glikol ile konjuge ADA (PEG-ADA) ADA eksikliğine bağlı AKİY hastalarında tam uygun donör yok ise tek tedavi seçeneğidir. Tedavinin verilme şekli ve dozlarından daha önce bahsedilmişti (Bkz ADA eksikliği). ERT sırasında immün fonksiyonların ve metabolitlerin monitorizasyonu gerekir, pahalı bir tedavidir, ancak immün yapılanmayı sağlar. Nakil yapılamazsa ömür boyu devamı gerekir. Uzun dönem takiplerde enfeksiyon sıklığını azaltır ve fırsatçı enfeksiyonları engeller. 8-10 yıla kadar devam edilebilir, daha uzun tedavilerde lenfoid ve hepatik maligniteler ve pulmoner hasarlanma ortaya çıkabilir (Kaufmann 2005, Husain 2007).

ADA eksikliği olan hastalarda uzun dönme ERT ile emosyonel problemler, davranış problemleri ve kognitif problemlerde artış bildirilmiştir (Both 2007). Bu nedenle hastalara ERT başlandıktan sonra KHN için verici araması devam etmelidir.

### **2.5.8. Gen tedavisi:**

Gen tedavisi hastalıkları tedavi etmek ya da önlemek amacıyla bireyin ilgili geninin değiştirilmesine verilen addır. İlgili genin değiştirilmesi için kullanılan yol vektör virüs aracılığıyla gen naklidir.

Gen tedavisi KİY'ler arasında gama zincir eksikliği veya ADA eksikliğinde HLA uygun kardeş yoksa gen tedavisi alternatif bir tedavidir.

Gama zincir eksikliği için gen tedavisinin değerlendirildiği klinik çalışmada başarılı gen insersiyonu ile işlevsel T hücreleri 18 hafta içinde gelişmiş ve 5 yıl sürece saptanabilir olduğunu bulmuşlardır. Gen naklinin en korkulan komplikasyonu transgenin onkogen insersiyonu sonucu lösemi gelişimidir. Farklı vektörler ve daha fazla spesifik insersiyon alanı ile daha iyi sonuçlar alınabileceği düşünülmektedir. Gen transduksiyon yetersizliğinin önlenmesi ve lösemi gelişimi riskini azaltmak amacıyla 4 ay altı yapılmalıdır.

Fare çalışmalarında JAK3 ve RAG2 mutasyonu ile ilgili de iyi sonuçlar alınmıştır. Bir çok hastalıkla ilgili araştırmalar ise halen devam etmektedir.

ADA eksikliğinde gen tedavisinde başlangıç çalışmalarında kısmi başarı sağlanmış, hastaların çoğunda ERT'nin devamı gerekmiştir. Güncel yaklaşımlarda düşük doz kemoterapi ile sonuçlar daha başarılıdır, bazı hastalarda IVIG desteğinin devamı gerekmektedir (Ariga 2006, Puck 2006, Qasim W 2009, Aiuti A2009).

### **2.5.9. KİY Vakalarında Beslenme:**

Genel olarak diyet kısıtlamasına gerek yoktur. Ancak kronik diare ve büyüme geriliği

varlığında gastroenteroloji ve nutrisyon ile konsültasyonu gerekir. Yeterli kalori, besin ve vitamin alımı için parenteral veya enteral nutrisyonel destek sıkça gerekir. Malnutrisyon kök hücre yapılanma oranını azaltırken fırsatçı enfeksiyon riskini artırır. Anne CMV negatif ise anne sütüyle besleme yapılmalıdır, aksi takdirde CMV geçişine engel olmak amacıyla anne sütü kesilmektedir (Grifith 2009).



### 3.MATERYAL VE METOD:

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları polikliniğinde 2001–2012 arasında Kombine immün yetmezlik, ağır kombine immün yetmezlik ve izole CD4 eksikliği olarak tanısı alan hastalar değerlendirildi. Çalışma öncesi üniversitemizin etik kurul onayı alındı. Tanılar ESİD-PAGİD ve DSÖ kriterlerine göre kondu.

Hastalar gruplanırken CD3+T lenfosit sayısı  $500/\text{mm}^3$  üzerinde olan AKİY vakaları T+AKİY olarak sınıflandırıldı. Diğer gruplar T-B-, T-B+, HİGM sendromu, MHC sınıf eksiklikleri, izole CD4 lenfopeni, komplet Digeorge sendromu, Zap70 eksikliği, CD3 gama eksikliği, DOCK8 eksikliği şeklinde oluşturuldu.

Hastaların dosya kayıtları incelenerek öyküde başvuru yaşı, cinsiyet, şikayetlerinin başlaması ile tanı arasında geçen süre (tanıda gecikme süresi), başvurudaki şikayeti, anne baba akrabalığı, ailede immün yetmezlik tanısı almış olgu varlığı, immün yetmezliği düşündürülen aile öyküsü varlığı, hastaların aşılama öyküsü (özellikle BCG) incelendi. Aşı komplikasyonu gelişenler ve bunlara verilen tedaviler değerlendirildi. Akraba evliliği birinci dereceden (kardeş çocukları), ikinci dereceden (kardeş torunları), üçüncü derece (daha uzak) akrabalıklar olmak üzere sınıflandırıldı.

Özellikle AKİY vakalarında tanıda gecikme süresi ve bunun yıllar içindeki değişiminin değerlendirilmesi, immün yetmezlikler ile ilgili farkındalığın değerlendirilmesi, cinsiyet dağılımı, akraba evliliği oranlarının saptanarak literatür ile karşılaştırılması, en sık başvuru semptomlarının saptanması, sık görülen akım sitometrik fenotiplerin değerlendirilmesi ve bunun literatür ile kıyaslanması amaçlandı.

Hastaların başvuruda fizik muayene bulguları değerlendirildi. Büyüme ve malnutrisyon durumu değerlendirildi. Boya göre ağırlığı 2SD altında olan vakalar malnutrisyon olarak kabul edildi. Boy, kilo ve baş çevresi orantılı olarak geri kalan vakalar büyüme geriliği olarak değerlendirildi. Dismorfolojik bulgular (mikrosefali, fasiyal dismorfizm, vs), yüzeysel mantar enfeksiyonu varlığı (oral monilya, mantar dermatidi), tonsil veya lenf dokusu durumu; solunum, dolaşım ve batın muayenesinde saptanan pozitif bulgular ve eşlik eden diğer bulgular incelendi.

Laboratuarda; tam kan sayımı ve periferik yayma incelemeleri özellikle absolü lenfosit sayısı değerlendirildi, bir yaş altı  $3000/\text{mm}^3$ , bir yaş üstü  $1500/\text{mm}^3$  lenfopeni olarak kabul edildi. Diğer serilerden anemi, trombositopeni, nötropeni varsa not edildi. Hemoglobin değerleri aya göre normal sınırlardan düşük ise anemi, nötrofil sayısı  $1500/\text{mm}^3$  altında ise

nötropeni, trombosit sayısı 150000/mm<sup>3</sup> altında ise trombositopeni, eozinofil sayısı 400/mm<sup>3</sup> üzerinde ise eozinofili olarak değerlendirildi. Ig değerleri nefelometrik yöntem (Date Behring Marburg GmbH, Germany) ile çalışılmıştı, yaşa göre normal sınırlar için Aksu ve ark (2006) çalışmasındaki değerler referans alındı. İmmünglobulinleri yaşa göre değerlendirilerek normal, düşük, ölçülemeyecek kadar düşük olarak not edildi. Akım sitometrik çalışmalar BD FACS Calibur 4 rekli cihazda çalışılmıştı. Hastaların CD3+, CD4+, CD8+ T lenfosit, CD19+ B lenfosit, CD16/56+ NK hücre oranları, CD3 gama eksikliği olanların TCRA/B, TCRG/D oranları değerlendirildi.

Hastaların genetikleri DOCK8 mutasyonu UCLA'de, ADA düzeyleri ve mutasyonları DUKE üniversitesinde, diğer mutasyonlar ise Erasmus Medical Center Roteram, Hollanda'da çalışıldı.

Tesbit edilen enfeksiyon ajanları (kültür pozitifliği, seroloji veya PCR), özellikle CMV pozitifliği durumu, akciğer görüntülemesi ve burada saptanan radyolojik bulgular, akciğer grafisinde timusun varlığı değerlendirildi.

Hastaların izleminde ortaya çıkan enfeksiyonlar ve otoimmünite gibi diğer problemler değerlendirildi. Hastalıkların prognozları değerlendirildi. Kök hücre nakli yapılan hastaların prognozu, nakil sonrası gelişen komplikasyonlar değerlendirildi. KHN başarısını etkileyen faktörler değerlendirildi.

Ortalama ve standart sapmaların hesaplanmasında SPSS 15.0 Paket programı kullanıldı.

### **Tablo 3.1: ESİD PAGİD Tanı Kriterleri:**

#### **Ağır Kombine İmmün Yetmezlik**

**Kesin:** 2 yaşından küçük erkek veya kız hastada, a) transplasental olarak kazanılmış anneye ait T hücrelerin engraftmanı; ya da b) absolü lenfosit sayısının  $3000/\text{mm}^3$ 'den az,  $\text{CD3}^+$  T hücre sayısının % 20'den az olması ve aşağıdaki kriterlerden en az birinin bulunması:

- 1) Gamma zincirinde mutasyon ( $\gamma\text{c}$ )
- 2) JAK3 mutasyonu
- 3) RAG1 veya RAG2 mutasyonu
- 4) IL-7R $\alpha$  mutasyonu

5) ADA aktivitesinin kontrolün % 20'sinden az olması veya ADA geninin her iki allelinde mutasyon saptanması

**Kuvvetle Olası:** 2 yaşından küçük erkek veya kız hastada, absolü lenfosit sayısının  $3000/\text{mm}^3$ 'den az,  $\text{CD3}^+$  T hücre sayısının % 20'den az ve mitojenlere proliferatif cevabın kontrolün % 10'undan az olması ya da dolaşımda maternal lenfositlerin varlığı.

#### **Ayırıcı Tanı**

- 1) HIV enfeksiyonu
- 2) Konjenital rubella
- 3) DiGeorge sendromu
- 4) Zap70 eksikliği
- 5) CD3 eksikliği
- 6) Kıkırdak saç hipoplazisi
- 7) MHC klas II eksikliği
- 8) PNP eksikliği

#### **X'e Bağlı Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (XSCID)**

**Kesin:** Aşağıdaki kriterlerden birinin bulunduğu erkek hastada; a) transplasental olarak kazanılmış, annenin T hücrelerinin olması; ya da b)  $\text{CD3}^+$  T hücrelerin % 10'dan az,  $\text{CD16/56}^+$  NK hücrelerin % 2'den az ve  $\text{CD19}^+$  B hücre sayısının % 75'den fazla olması:

- 1) Sitokin 'common gamma chain ( $\gamma\text{c}$ )' geninde mutasyon
- 2) Lenfositlerin northern blot analizinde  $\gamma\text{c}$  mRNA'sının yokluğu
- 3) Lenfosit veya lenfositleri seri hücrelerinin yüzeylerinde  $\gamma\text{c}$  proteinin yokluğu

4) Anne tarafındaki kuzenler, dayılar veya yeğenlerde ağır kombine immüne yetmezlik tanısı olması

**Kuvvetle Olası:** Aşağıdaki kriterlerden hepsinin bulunduğu erkek hastada; CD3<sup>+</sup> T hücrelerin % 10'dan az, CD16/56<sup>+</sup> NK hücrelerin % 2'den az ve CD19<sup>+</sup> B hücre sayısının %75'den fazla olması:

- 1) 1 yaşından önce büyüme geriliğinin başlaması
- 2) Serum IgG ve IgA düzeylerinin yaşa göre 2 SD altında olması
- 3) Persistan veya tekrarlayan diare, idrar yolu enfeksiyonu veya oral moniliazis

**Olası:** Erkek hastada, periferik dolaşımda CD19<sup>+</sup> B hücrelerin sayısının % 40'dan fazla olması ve aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması:

- 1) Transplental olarak kazanılmış, annenin T hücrelerinin engraftmanı
- 2) Anne tarafındaki kuzenler, dayılar veya yeğenlerde ağır kombine immün yetmezlik tanısı olması

Ayırıcı Tanı

- 1) JAK3 eksikliği
- 2) IL-7Ra eksikliği
- 3) HIV

## **Komplet DiGeorge Sendromu**

### **Kesin**

CD3<sup>+</sup> T hücrelerin azalması veya tamamen yokluğu ( $< 50/mm^3$ ) ve aşağıdaki kriterlerin tümü:

- Timusa göç eden hücrelerin 50'den az olmasıyla kanıtlanmış atimi (CD3<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup> hücre/mm<sup>3</sup>) ve/veya TREC  $< 100/100\ 000$  T hücre
- Hipoparatiroidi
- Kalp defektleri

**Hastalık Spektrumu:** Hastaların çoğu yaşamın ilk birkaç ayında kardiyak anomalileri nedeniyle incelenirken DGS sendromuyla ilişkili buldukları ve/veya 22q11.2'de delesyon saptanması nedeniyle immün yetmezlik tanısı alır. Az bir kısmında ise persistan viral veya fungal enfeksiyonlar veya hipokalsemik tetani hastalığın ilk bulgusudur. T hücre defektlerinin ciddiyeti çok değişkendir. Birçok hastada yaşamın ilk birkaç yılında immün yetmezlik düzelir. Dismorfik yüz özellikleri ve mental retardasyon sıktır. Daha büyük hastalarda otoimmün hastalıklar görülebilir.

**Tablo 4.2.CD4 eksikliği tanı kriterleri:**

- Hücresel immün yetersizlik düşündüren hastalık bulguları,
- Değişik zamanlarda en az 2 ölçümde CD4+ T hücre sayısının 23 aydan küçük çocuklarda  $<1000/\text{mm}^3$ , 2 yaş ve üzeri çocuklarla, erişkinlerde ise  $<300 /\text{mm}^3$  veya CD4+T lenfosit oranının total T lenfosit oranının %20'sinden az olması,
- HIV veya diğer lenfotropik ajanların dışlanması, tanımlanmış immün yetersizlik veya immünosupresif ilaç kullanım öyküsü veya otoimmünitenin olmaması





## 4. BULGULAR:

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları bölümünde takip edilen 67 KİY olgusu alındı. Bu hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar değerlendirmelerin sonuçları aşağıda verildi

**4.1. Demografik Bulgular:** Hastaların 29'u erkek (%43), 38'i kızdı (%57). Ortalama şikayet başlama yaşı  $5,84 \pm 8,08$  ay (0-48), tanı yaşı  $23,6 \pm 43,5$  ay (1-216), tanıda gecikme  $12,49 \pm 32,3$  ay (0-190) olarak bulundu. Hastaların 29'u (%43) altı aylıktan önce, 48 hasta (%72) ise bir yaş altında tanı almıştı. Geç başlangıçlı ADA eksikliği tanısı alan kız hasta değerlendirme dışında tutulduğunda AKİY tanısı alan hastaların tanıda gecikme süresi  $4,7 \pm 9,6$  ay olarak bulundu. Hastaların tanı yaşları ve aile öyküleri Tablo 4.1'de verildi.

Anne baba arasında akrabalık oranı %77 (52/67), 1.derece akrabalık oranı %53 (36/67), 2.derece akrabalık oranı %18 (12/67), 3. derece akrabalık oranı %6 (4/67), aynı köylü oranı %4,5 (3/67), akraba olmayanların oranı %18 (12/67) olarak bulundu. Ailede tanılı KİY öyküsü olan hastaların oranı %25 (17/67), KİY düşündürülen aile öyküsü oranı %43 (29/67) idi. Onbir hastanın 1 yaş altı kardeş ölümü öyküsü, 6 hastanın kuzenlerinde 12 hastada ise anne babada 1 yaş altı kardeş ölümü öyküsü vardı.

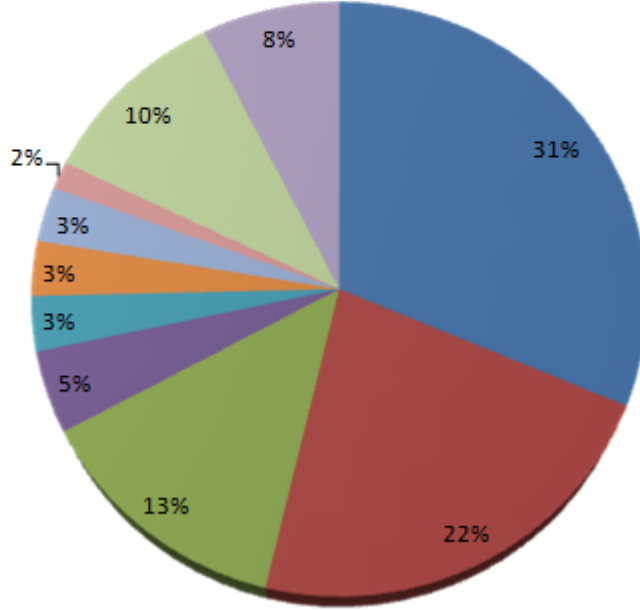
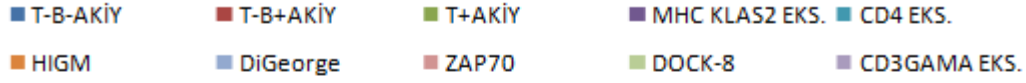
Hastalarımızın 18'i 8 aileden geliyordu. Bu hastalardan sadece 4'ü kardeş tanısı ile asemptomatik iken tanı almıştı.

Klinik ve laboratuvar bulgular ile 21 hasta T-B- AKİY (%31), 15 hasta T-B+AKİY (%22), 9 hasta T+AKİY (%13), 3 hasta MHC sınıf 2 eksikliği (%5), 2 hasta hiper IgM sendromu (%3), 2 hasta komplet DiGeorge sendromu (%3), 1 hasta ZAP70 eksikliği (%1,5), 5 hasta CD3 gama eksikliği (%8), 7 hasta DOCK8 eksikliği (%10) olarak tanı aldı. T+AKİY vakalarından 2'si klinik ve laboratuvar bulgular ile Omenn sendromu olarak değerlendirildi (Şekil4.1).

**4.2. Klinik Bulgular:** Hastaların en sık başvuru şikâyetleri monilya(%53) ve solunum sistemi enfeksiyonlarıydı (%50). Bunları ateş, sık hastalanma, diare ve cilt bulguları takip ediyordu. Monilya öyküsü olan hastaların tümünün bu şikayeti 3 aydan önce başlamıştı. Hastalarda en sık görülen başvuru şikayetleri Tablo 4.2'de verildi.

En sık cilt bulguları egzamatöz bulgulardı, T+ hastalarda, maternal engraftment olan hastalarda, DOCK8 mutasyonu olan hastalarda mevcuttu. CD3 gama eksikliği tanısı alan 2 kardeş hastada vitiligo mevcuttu.

## KİY Dağılımı



**Şekil 4.2: Hastaların tanılarına göre dağılımı**

T-B- gruptan bir kız hasta rektal prolapsus ile başvurmuştu. DOCK8 mutasyonu saptanan bir kız hasta karın ağrısıyla başvurmuş ve perirenal apse saptanmıştı.

Hastaların ilk başvurularında yapılan fizik muayenede 10 hastanın belirgin genel durum bozukluğu vardı. 26 (%39) hastanın malnutrisyonu 18 (%27) hastanın büyüme geriliği saptandı, diğer hastaların büyümeleri yaşa göre normaldi. Toplamda %66 hastanın büyümesi etkilenmişti. Bunun dışında saptanan en önemli bulgular tonsil dokusu yokluğu, monilya, cilt bulguları, solunum sistemi muayenesinde ral, ronkus, organomegali idi. Tablo 4.3'de hastaların başvurudaki muayene bulguları verildi.

**Tablo.4.1: Hastalarımızın demografik özellikleri:**

	K/E	Semptomların başlama yaşı(ay) ±SD (min-max)	Tanı yaşı(ay) ±SD (min-max)	Tanıda gecikme(ay)±SD (min-max)	Akrabalık	Ailede tanılı PİY	PİY vaka	şüpheli
1.T-B- AKİY	14/7	3,03±0,48 (1-9)	16,96±42,7 (1-192)	13,8±42,9 (0-190)	17/21	5/21	16/21	
2.T-B+AKİY	6/9	3,18± 0,434 (1-7)	6,17±5,2 (2-22)	3,19±5 (0-19)	11/16	2/16	7/16	
3.T+AKİY	4/5	4,5± 1,7 (1-18)	13,4±21,5 (1-66)	10±20,2 (0-60)	7/9	1/9	1/9	
4.MHC SINIF 2 EKS.	1/2	8,33 4,9 (2-18)	33±49 (3-90)	24,6±40,9 (1-72)	2/3	0/3	0/3	
5.CD4 EKSİKLİĞİ	1/1	13,75± 10,25 (4-24)	20±21,9 (7-36)	6,7±7,42 (1,5-12)	0/2	0/2	0/2	
6.ZAP70 EKSİKLİĞİ	1/0	2	10	8	1	-	-	
7.KOMPLET DİGEORGE	2/0	0,25± 0,25 (0-1)	1,5±0,7 (1-2)	0,5±0,7 (0-1)	1/1	1/1	1/1	
8.DOCK8	4/3	19,67± 6,99 (2-48)	36,5±25,5 (12-80)	17,7±29,6 (0-78)	7/7	5/7	4/7	
9.HİPERİGM	1/1	8± 2 (6-10)	10±1,4 (9-11)	2±1,4 (1-3)	2/2	0/2	0/2	
10.CD3 GAMA	4/1	11± 1 (10-11)	119,6±76,6 (14-216)	42,8±64,18 (0-144)	3/5	3/5	0/5	
<b>Toplam</b>	<b>38/29</b>	<b>5,84±8,08 (0-48)</b>	<b>23,6±43,5 (1-216)</b>	<b>12,49±32,3 (0-190)</b>	<b>51/67(%76)</b>	<b>17/67(%25)</b>	<b>29/67(%43)</b>	

**Tablo.4.2: Hastaların Başvuru Şikayetleri:**

	Monilya	Sık hastalanma	Cilt döküntüsü	Ateş	öksürük	Solunum sıkıntısı	İshal
1.T-B- AKİY	13/21	7/21	3/21	9/21	12/21	7/21	10/21
2.T-B+AKİY	11/16	7/16	3/16	8/16	9/16	6/16	8/16
3.T+AKİY	4/9	5/9	4/9	7/9	5/9	2/9	4/9
4.MHC SINIF 2 EKS.	2/3	2/3	2/3	2/3	3/3	3/3	3/3
5.CD4 EKSİKLİĞİ	1/2	1/2	-	2/2	1/2	-	1/2
6.ZAP70 EKSİKLİĞİ	1	1	1	1	1	1	1
7.KOMPLET DİGEORGE	2/2	1/2	-	-	1/2	2/2	-
8.DOCK8	-	1/7	4/7	3/7	-	-	-
9.HİPERİGM	2/2	1/2	-	1/2	-	-	-
10.CD3 GAMA		1/5	-	-	1/5	-	-
<b>Toplam</b>	<b>36(%53)</b>	<b>27(%40)</b>	<b>17(%25)</b>	<b>33(%50)</b>	<b>33(%50)</b>	<b>21(%31)</b>	<b>27(%40)</b>

**Tablo 4.3: Hastaların Fizik Muayene Bulguları:**

	Malnutrisyon (n:)	Monilya (n:)	Cilt Döküntüsü/ egzema (n:)	Tonsil Yokluğu (n:)	Ral/ ronkus (n:)	Organomeg ali (n:)	Diğer
1.T-B- AKİY (n:21)	1	7	3	21	11	15	Mikrosefali:3/7
2.T-B+AKİY (n:15)	6	6	3	15	7	10	Mikrosefali 1/7
3.T+AKİY (n:9)	4	4	4	4	5	6	Mikrosefali:5/7
4.MHC SINIF2 EKS. (n:3)	1	1	2	3	3	2	Bağırsak perforasyonu, kolostomi (n:1)
5.CD4 EKSİKLİĞİ (n:2)	1	1	-	3	1	1	
6.ZAP70 EKSİKLİĞİ (n:1)	1	1	1	-	1	1	Jeneralize süpüratif lenfadenit, cilt apsesi
7.KOMPLET DİGEORGE (n:2)		1	-	2	1	1	Fasiyal dismorfizm, kalpte üfürüm (n:2) Yarık damak (n:1)
8.DOCK8 (n:7)	1	1	4	-	2	1	-
9.HİPERİGM (n:2)	1	1	-	2	1	1	-
10.CD3 GAMA (n:5)	1	1	-	-	1	1	
<b>Toplam (n:67)</b>	<b>26(%39)</b>	<b>24(%37))</b>	<b>17(%25)</b>	<b>50(%74)</b>	<b>33(%50)</b>	<b>39(%31)</b>	

Hastalarımızın 9'u dışında tümüne BCG aşısı uygulanmıştı, polio aşılması ile ilgili bilgi dosyalardan elde edilemedi. ZAP-70 eksikliği olan hastada yaygın BCG'itis ve 6 AKİY vakasında lokal BCG enfeksiyonu gelişmişti. BCG aşısına bağlı komplikasyon gelişme oranı 7/58 (%12) olarak hesaplandı. ZAP-70 eksikliği hastasına 1,5 yıl diğer hastalara ise 9 ay-1yıl arasında antitüberküloz tedavi verildi. Bu hastalardan sadece birisi KHN sırasında eksitus oldu.

#### **4.3. Laboratuvar Bulgular:**

Hastaların ortalama Beyaz küre (BK) sayısı  $9416 \pm 7853/\text{mm}^3$ , ortalama lenfosit sayısı  $2287 \pm 2460/\text{mm}^3$ , ortalama nötrofil sayıları  $4930 \pm 4380/\text{mm}^3$  bulundu. Hastalardan 14'ünün lenfosit sayısı  $500/\text{mm}^3$  altında, 19'unun  $50-1500/\text{mm}^3$  arasında, 17'sinin  $1500-3000/\text{mm}^3$  arasında, 17'sinin  $3000/\text{mm}^3$  üzerinde olduğu görüldü. Toplamda hastaların %75'inin lenfosit sayısı  $3000/\text{mm}^3$  altında idi. AKİY grubundaki hastaların 14'ünün (%31) lenfosit sayısı  $<500/\text{mm}^3$ , 14'ünün (%31)  $500-1500/\text{mm}^3$  arasında, 10'unun (%22)  $1500-3000/\text{mm}^3$  arasında idi. AKİY grubundaki hastaların ALS  $1842 \pm 2542/\text{mm}^3$  olarak hesaplandı. 16 (%24) hastanın nötrofil sayısı  $1500/\text{mm}^3$  altında idi.

Eozinofili DOCK8 mutasyonu olan 7 hastada, T+AKİY fenotipine 3 hastada, CD3 gama eksikliği olan 2 hastada saptandı.

Hastaların 4'ünde bisitopeni, 8 hastada pansitopeni vardı. Sitopenisi olan toplam hasta sayısı 12/67 (%18) idi. Lig-4 eksikliği tanısı alan tüm hastalarda sitopeni vardı.

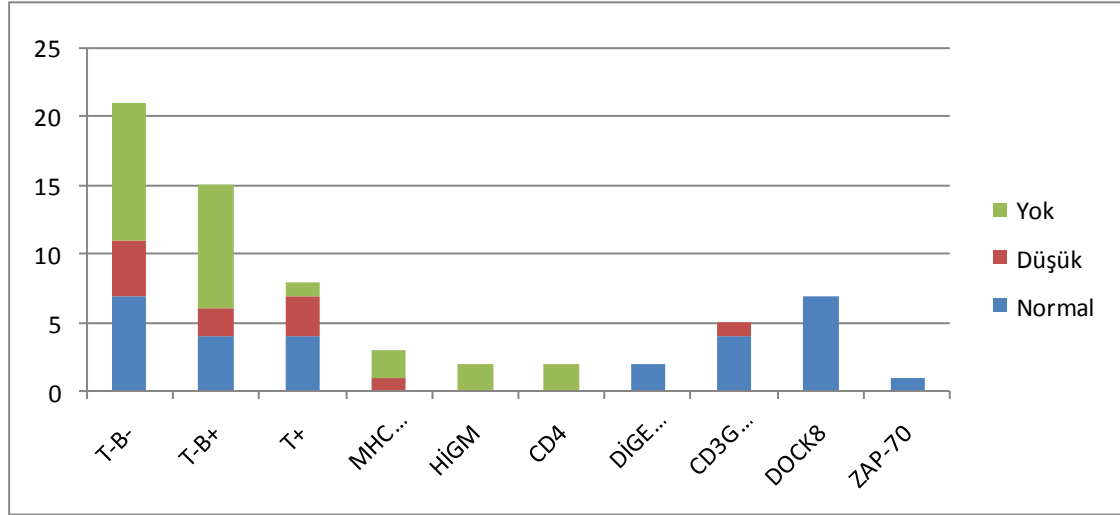
Yaşa göre imünglobulin düzeyleri değerlendirildiğinde IgA ve M düşüklüğünün önplanda olduğu görüldü. Hastaların 49'unda (%) Ig, 30'unda IgM, 26'sında IgG üretimi yoktu. Toplamda 26 (%39) hasta agamaglobulinemikti. Tanı gruplarına göre immunoglobulin düzeyleri Şekil 4.2'de verilmiştir.

IgE yüksekliği DOCK8 mutasyonu olan 7 hasta dışında, geç başlangıçlı ADA eksikliği olan hastada, T+AKİY fenotipinde 2 hastada, CD3 gama eksikliği olan 2 hastada saptandı.

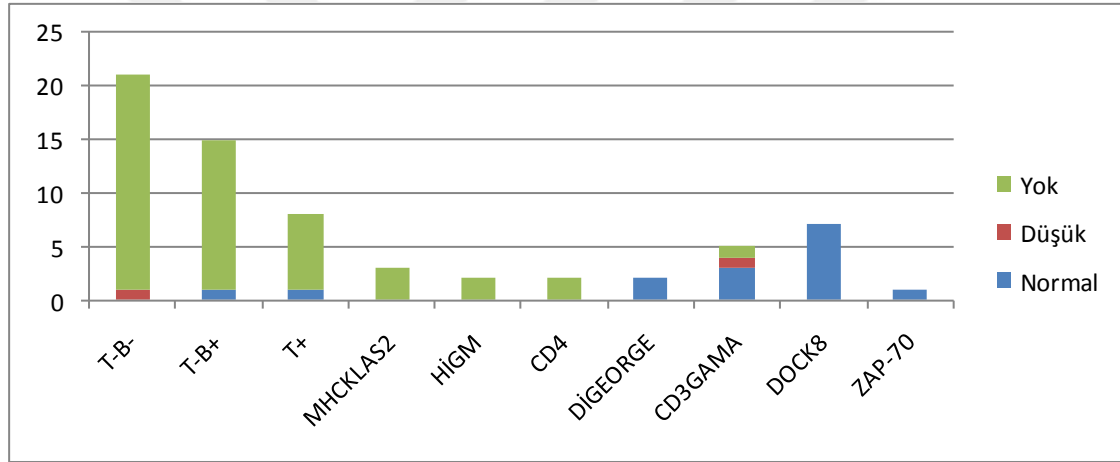
Göğüs radyogramında 38 hastada timus imajı izlenmezken, 3 hastada hipoplazik, 23 hastada normal olarak bulundu. 3 hastanın dosyasında timus ile ilgili not bulunamadı. AKİ Y grubunda 36/45 (%80) hastada timus imajı izlenmemiştir.

Akciğer grafisi ya da toraks tomografisinde tesbit edilen radyolojik bulgular ise; 19(%30) hastada pnömonik konsolidasyon, 9 (%14) hastada bronşiektazi, 8(%13) hastada intertisiyel infiltrasyon, 6(%9) hastada buzlu cam manzarası, 1(%1,5) hastada atelektazi ve aspergilloma ile uyumlu görünüm vardı, 19(%30) hastanın ise normaldi.

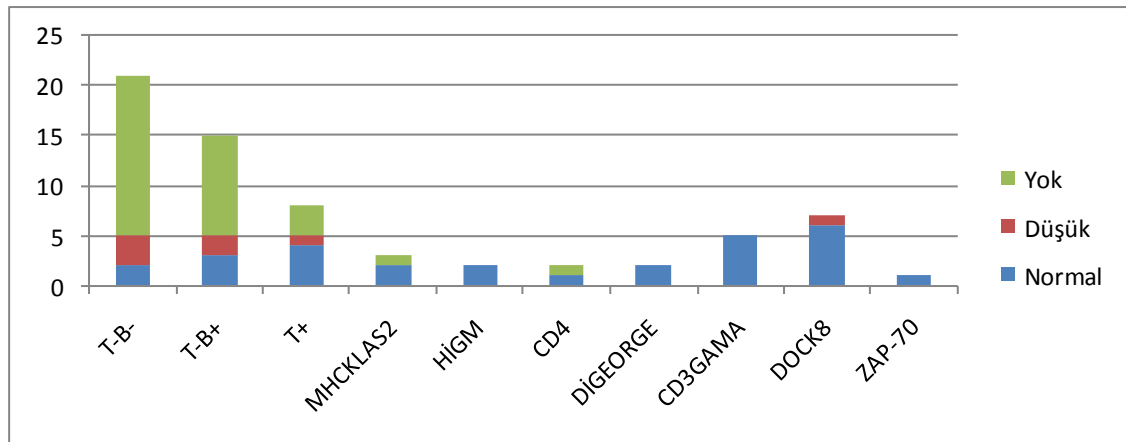
## IGG



## IGA



## IGM



**Şekil 4.2:** Tanı gruplarına göre IgG, A, M düzeyleri

**Tablo 4.4: Saptanan Enfeksiyon Ajanları:**

Bakteri	Virüs	Mantar	Protozoa
<ul style="list-style-type: none"><li>Kan kültürü: Enterobakter Enterokok Pseudomonas Staph aureus Staph maltophilia Acinetobakter Listeria</li><li>İdrar kültürü: Klebsiella Proteus E.coli Enterokok</li><li>Balgam kültürü Pseudomonas Enterobakter</li><li>Kulak akıntı kültürü: Staph aureus Enterobakter</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Serolojik: CMV</li><li>PCR: CMV HPV</li><li>Sitolojik: Herpes simplex</li><li>Klinik: Su çiçeği</li><li>Gaita serolojisi: Adenovirus Rotavirus</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Boğaz kültürü: Candida</li><li>Balgam kültürü: Candida</li><li>Radyolojik : Aspergilloma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Gaita mikroskopisi: Amebiasis</li></ul>

Hastalarda tesbit edilen enfeksiyon ajanları ağırlıklı olarak gram negatif bakterilerdi. Bunun dışında gram pozitif bakteriler, viruslar, mantar ve protozoalar da saptandı. Hastalarımızda çeşitli metodlarla saptanan enfeksiyon ajanlar Tablo 4.4’de verildi.

Toplam 54 hastaya CMV enfeksiyonu ile ilgili tetkik yapılmıştı. Bunlardan 14 hastada CMV PCR pozitifliği, 3 hastada CMV IgM pozitifliği bulundu. Diğer 37 hastada CMV saptanmadı. CMV pozitifliği olan hastaların 15’i AKİY, 1 hasta HİGM, 1 hasta ZAP70 eksikliğiydi. CMV pozitifliği saptanan tüm hastalara gansiklovir tedavisi başlandı.

DOCK8 mutasyonu saptanan 2 hastanın takiplerinde üst dudakta belirgin, papüloveziküler lezyonları ortaya çıktı. Tzanc smear ile multinükleer dev hücrelerin görünmesiyle herpetik enfeksiyon olarak değerlendirildi.

Geç başlangıçlı ADA eksikliği olan hastanın başvuruda ağız içi yaygın papüler lezyonları vardı. Bu lezyonlardan bakılan HPV DNA pozitif bulundu.

Hastalarımızın 32’sinin (%48) altta yatan genetik bozukluğu saptandı. Tesbit edilen genetik bozukluklar Tablo 4.5’de verildi. Diğer 35 hastanın genetiği henüz tanımlanamadı.



**Tablo 4.5: Tesbit edilen genetik bozukluklar:**

Akım sitometrik tanı	Saptanan mutasyon
<b>T-B- AKİY</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ADA eksikliği (n:3)</li><li>• Artemis defekti (n:3)</li><li>• Ligaz-4 eksikliği (n:1)</li><li>• Rag/2 defekti (n:1)</li></ul>
<b>T-B+AKİY</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gama zincir defekti (n:2)</li><li>• JAK3 eksikliği (n:2)</li><li>• CD3 zeta eksikliği (n:1)</li></ul>
<b>T+ AKİY</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ligaz-4 eksikliği (n:2)</li></ul>
<b>Diğer</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• DOCK-8 mutasyonu (n:7)</li><li>• CD3 gama eksikliği (n:5)</li><li>• 22q11 delesyonu (n:2)</li><li>• Zap70 eksikliği (n:1)</li><li>• CD40L eksikliği (n:1)</li><li>• RFXAP mutasyonu (n:1)</li></ul>

DOCK8 mutasyonu saptanan hastaların laboratuvarında eozinofili, IgE yüksekliği mevcuttu. Belirgin immün globulin düşüklüğü olmayan hastaların akım sitometrik değerlendirmelerinde CD3, CD4 düşüklüğü ön plandaydı.

#### **4.4. İzlem ve Prognoz:**

Kardeş öyküsü ile tanı alan, tekrarlayan enfeksiyonlar yönünden asemptomatik ve CD3+T lenfosit sayıları 500/mm<sup>3</sup> üzerinde olan 3 hasta hariç tüm hastalara TMP-SMX profilaksisi, mantar enfeksiyonuna eğilimi olanlara flukanazol profilaksisi başlandı. Akut enfeksiyon bulguları olan hastaların kültürleri alındı, bakılabiliyorsa viral seroloji ve CMV PCR'ları gönderilerek, uygun tedaviler başlandı. CD3 gama eksikliği saptanan 3, Dock8 eksikliği saptanan 1 hastaya belirgin enfeksiyon öyküsü olmadığı için IVIG replasmanı verilmedi, diğer tüm hastalara IVIG 0,5-1 gr/kg dozunda başlandı. AKİY kliniğindeki hastaların, özellikle akut enfeksiyonla başvurdu ise IgG düzeyi 800mg/dl üzerinde tutulacak şekilde IVIG desteği verildi.

Takipte 46 (%68) hastada pnömoni, 22 (%33) hastada sepsis, 13 (%19) hastada akut gastroenterit, 5 (%7) hastada tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, 2 (%3) hastada santral sinir sistemi enfeksiyonu geliştiği görüldü. CD3 zeta eksikliği saptanan kız hastanın

izleminin ilk yılında JRA, üçüncü yılında otoimmün nötropeni ve trombositopeni ortaya çıktı. Hastaların takiplerinde ortaya çıkan otoimmün komplikasyonlar Tablo 4.6’da verildi.

**Tablo 4.6: Hastaların izleminde ortaya çıkan otoimmün komplikasyonlar**

İmmün yetmezlik	Otoimmün komplikasyon
CD3 Zeta Eksikliği	JRA OHA+ otoimmün nötropeni (n:1)
T+AKİY	OHA (Omen:1, KİY:2)
CD3 Gama eksikliği	Otoimmün tiroidit(n:3) Vitiligo(n:3) OHA+ Trombositopeni(n:1)
Dock8 eksikliği	OHA APA sendromu (n:1)

Tanı konduktan sonra özellikle AKİY olarak değerlendirilen hastalar KHN açısından değerlendirildi. Vakalarımızdan 22’sine (%33) KHN yapılmıştı. Nakil yapılan hastalardan üçü (%14) nakil işlemi sonrası takibinde kaybedildi. Diğer hastalardan 3’ü halen nakil merkezinde takip ediliyor, 1 hasta yurt dışında yaşadığı için takibi bilinmiyor.

Nakil yapılan hastalardan 9’unun T ve B hücre sayıları normale döndü, antikor cevapları başladığı için IVIG destekleri 6 ay- 1 yıl arası sürede kesildi. Bu hastalar Hiper IgM (n:1), Zap70(n:1), CD4 eksikliği (n:1) diğerleri T-B+ AKİY idi.

Nakil yapılan diğer 9 hastada ise; 1 hastada (T+AKİY, Omen?) başarı sağlanamadı, 2 hastanın (Artemis) immünolojik parametreleri düzeldi ancak tekrarlayan akciğer problemleri nedeniyle IVIG kesilemedi. İki DOCK8 eksikliği vakası ile bir ADA eksikliği vakası ise halen nakil merkezinde takip ediliyor. Dört hastanın B hücre gelişimi ortaya çıkmadığı için halen IVIG desteği devam ediyor, bu hastaların tamamı T-B-AKİY grubundandı. KHN sonrası yaşayan hastaların ortalama takip süresi 36±34 (1-120) ay idi. Nakil işlemi ve sonrasında exitus olan hastaların tanıları, ADA eksikliği, MHC sınıf 2 eksikliği, T-B+AKİY idi.

Kök hücre donörü olarak altı vakada anne (iki hastada maternal engraftment nedeniyle), sekiz hastada tam uyumlu kardeş, bir hastada tam uyumlu birinci derece kuzen ve beş hastada akraba dışı tam uyumlu donör kullanıldı.

AKİY tanısı alarak nakil yapılmayan hastalardan CD3 zeta eksikliği saptanan kız hasta, geç başlangıçlı ADA eksikliği tanısı alan ve enzim replasman tedavisi verilen kız hasta dışında tüm hastalar enfeksiyon kaynaklı kaybedildi. İzole CD4 eksikliği tanısı alan

hastalardan birisi nakil sonrası sağlıklı olarak takip edilirken diğer vaka takibinin 15. gününde sepsis nedeniyle exitus oldu. KHN yapılan hastalar Tablo 4.7’de özetlendi. Hiper IgM sendromu tanılı hastalarının ilki nakil sonrası sağlıklı takip edilirken, diğer hasta yaklaşık bir yıldır IVIG desteği, antifungal ve antibiyotik profilaksileri ile enfeksiyonsuz, genel durumu iyi izleniyor.

MHC sınıf 2 eksikliği saptanan hastalardan ilki nakil sonrası nakil ünitesinde, diğer hasta ise barsak perforasyonu, sepsis tanıları ile takibinin birinci haftasında eksitus oldu. Üçüncü vaka takipsiz olduğu için prognozu bilinmiyor.

Zap70 eksikliği saptanan hastaya nakil öncesi ve sonrası dissemine BCG enfeksiyonu nedeniyle anti tüberküloz tedavi verildi. Nakil sonrası immün yapılanması sağlanan hasta sağlıklı olarak takip ediliyor.

Konjenital kalp hastalığı hipoparatiroidisi ve immün yetmezliği olan 2 kız hastada 22q11 delesyonu bulundu. İlk hastanın fallot tetralojisi, ikinci hastanın trunkus arteriozus anomalisi ve konjenital kataraktı vardı. İlk hasta 9 aylıkken, 2. Hasta 11 aylıkken sepsis, pnömoni nedeniyle eksitus oldu.

İki T+ AKİY vakası Omen sendromunu düşündüren klinik ve laboratuvar bulguları taşıyordu. İlk vaka 5 yaşında otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni, lökopeni, sık enfeksiyon, persistan ishal, ağır egzematöz cilt lezyonları, ağır malnütrisyon ile başvurmuştu. Tetkiklerinde eozinofili ( $900/\text{mm}^3$ ), pansitopeni dikkat çekiciydi. Akım sitometrik değerlendirmede CD3:%72 CD19:%0 bulundu. IVIG desteği başlanan ve hematolojik destekleri verilen hasta takibinin 7. Ayında kaybedildi. Genetik olarak Lig-4 eksikliği saptandı. Omen Sendromu olarak düşünülen ikinci vaka 40 günlük iken yaygın cilt yaraları nedeniyle başvurdu. KİY nedeni ile kardeş ölüm öyküsü olan hastanın yaygın eritrodermisi, cilt kuruluğu ve yer yer soyulmaları vardı. Tüm ölçümleri %3’ün altında idi. Kan sayımında lenfopeni ( $2730/\text{mm}^3$ ) ve belirgin eozinofilisi ( $6300/\text{mm}^3$ ) vardı. IgG düzeyi normal, A ve M yoktu, IgE düzeyi normaldi. Akım sitometride T lenfosit oranı normal, B lenfositleri yoktu, CD45RO:%80, CD45RA:%0 bulundu. Doku grubu incelemeleri maternal engraftment ile uyumlu değildi. Bu bulgular ile Omen sendromu olarak değerlendirildi. Tam uyumlu donör bulunamadığı için anneden haploidentik KHN yapıldı, ancak başarılı olunamadı. Halen takip ediliyor.

Diğer T+ hastalardan ikisinde maternal engraftment saptandı. Omen sendromu olan vaka dışında 2 hastada daha OHA mevcuttu.

**Tablo 4.7: KHN yapılan KİY hastalarının özellikleri ve prognozu**

	Tanı/cinsiyet	Nakil yaşı(ay)	Takip süresi(ay)	Donör	Prognoz
R. G.	T-B+AKİY/E	6	120	Tam uyumlu kardeş	T ve B hücreleri normal IVIG almıyor
O. T.	T-B+AKİY/E	3	84	Anne (maternal engraftment)	T ve B hücreleri normal IVIG almıyor
Ş. U.	T-B+AKİY/K	?		?	Exitus
S.B.	T-B-AKİY/K	1, 11	72	Tam uyumlu kardeş	T hücreleri normal B hücre yok IVIG alıyor, iletim tipi işitme kaybı, büyüme geriliği var
D.A.	T-B-AKİY/E		Takipsiz	Anne	Nakil sonrası 3. Ayda B hücresi yok T hücre oranı düşük, sonrasında takipsiz
Ö.S.	JACK-3 /E	8	36	1.derece kuzen	T ve B hücreleri normal, IVIG almıyor
R.Ş.Ş.	Artemis/K	17	25	Akraba dışı tam uyumlu donör	T ve B hücreleri normal, BOOP, Kronik GVHD akciğer tutulumu? Steroid alıyor IVIG kesilemedi
S.M.	Artemis/K	30	30	Akraba dışı tam uyumlu donör	T ve B hücreleri normal Kronik GVHD akciğer tutulumu Steroid ve takrolimus alıyor Takipte sol pulmoner arterde emboli, katarakt, osteoporoz, büyüme geriliği IVIG devam ediliyor
H.D.	Artemis/E	9	-	Akraba dışı tam uyumlu kord kanı	Exitus
G.B.	T-B-AKİY/K	9	25	Tam uyumlu kardeş	T hücre normal B hücre yok Nakil sonrası 6. Aydan itibaren ishal, kolonoskopi: kolit İBD*? GVHD?, Steroid, Azotiopürin IVIG devam ediliyor
M.Ç.	T-B+AKİY/E	3	28	Anne	T ve B hücreleri normal, Ig düşük IVIG almıyor.
B.K.	ADA Eksikliği/K	4	23	Tam uyumlu kardeş	T hücre oranı düşük, B hücre yok Büyüme geriliği IVIG alıyor Nakil merkezinde
Y.Y.	ADA Eksikliği/E	42	3	Akraba dışı tam uyumlu donör	
E.A.	Gama zincir/E	7	12	Anne (maternal engraftment)	T ve B hücreleri normal, IVIG kesildi.
Y.İ.T.	Gama zincir/E	4	10	Tam uyumlu kardeş	T ve B hücreleri normal, IVIG kesildi.
Ş.G.E.	T+AKİY/K	2	6	Anneden haploidentik	Başarısız
N.B.	Zap70 eks./K	15	88	Tam uyumlu kardeş	T ve B hücreleri normal Nakil sonrası dissemine BCG itis Şu anda sağ sağlıklı, IVIG almıyor Nakil sonrası grade 3-4 GVHD
Y.Ç.	CD40L eks/E	55	53	Tam uyumlu kardeş	T ve B hücreleri normal Büyüme geriliği IVIG almıyor
İ.I.	CD4 eks/K	3,5	28	Akraba dışı tam uyumlu donör	T ve B hücreleri normal IVIG almıyor
R.U.	MHC sınıf 2 Eks/K			?	Exitus
C.A.	DOCK8/E	54	6	Anneden	Nakil merkezinde
İ.A.	DOCK8/K	102	1	Tam uyumlu kardeş	Nakil merkezinde

\*İBD: İnflamatuvar barsak hastalığı

CD3 gama eksikliği, iki aileden dört kız bir erkek toplam beş hastada bulundu. Ortalama tanı yaşları 120 ay ( $\pm 76,6$ ) idi. Her iki aileden birer kız hasta semptomatik iken, diğer hastalar aile taraması sırasında CD3+T lenfosit oranı düşüklüğünün tesbit edilmesiyle tanı aldı. CD3 gama eksikliği saptanan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.8’de özetlendi.

**Tablo4.8: CD3 Gama Eksikliği Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Bulguları:**

	G.K	S.K.	Ş.B.K.	T.U.	N.U.
<b>Klinik</b>	Sık hastalanma Vitiligo Otoimmün tiroidit	Malnutrisyon	Otoimmün tiroidit	OHA, Öyküde nefrit, otoimmün hepatit	Boy kısalığı, Otoimmün tiroidit
<b>ALS/mm<sup>3</sup></b>	4000	2100	6330	1800	1900
<b>IgG mg/dl</b>	1200	1100	881	650	1660
<b>IgA mg/dl</b>	83	180	18,6	6	165
<b>IgM mg/dl</b>	149	110	213	206	219
<b>IgE IU/L</b>	735	240	6,51	6	5
<b>Antikor yanıtı</b>	Anti Hbs: pozitif İzohemaglutinin:1/16	AntiHbs: pozitif *	AntiHbs:pozitif	AntiHbs: negatif *	AntiHbs: negatif İzohemaglutinin:1/16
<b>LBT(%)</b>	72	62	72	72	
<b>CD3(%)</b>	31	33	40	49	44
<b>CD4(%)</b>	18	28	27	24	28
<b>CD8(%)</b>	10	6	13	25	7
<b>TCRA/B(%)</b>	0	2	2	2	0
<b>TCRG/D(%)</b>	2	3	3	3	3

\*kan grubu AB Rh+ olduğu için anti-A anti-B çalışılmadı

DOCK8 mutasyonu saptanan hastalardan beşi aynı ailedendi. İki erkek, beşi kız, ortalama tanı yaşları 20 ( $\pm 7$ ) aydı. Dört hasta asemptomatik iken enfeksiyon sırasında bakılan kan sayımında eozinofili saptanmasıyla tanı almıştı. Hastaların 2’sine KHN yapıldı, halen nakil merkezinde takiplerine devam ediliyor. Diğer hastalardan ikisi izlem sırasında kaybedildi. 2 kız hastada (6y, 7y) tedaviye dirençli, ağır herpes labialis ortaya çıktı. Standart ve yüksek doz asiklovir tedavisine, ardından standart ve yüksek doz valasiklovir tedavilerine yanıt alınamayan hastalara IFN-alfa 40mcg/m<sup>2</sup> haftalık subkutan enjeksiyonlarla başlanarak 80mcg/m<sup>2</sup>’ye çıkıldı, tedavinin 1. Ayından itibaren

lezyonlarında belirgin düzelme sağlandı. Dokuz aydır IFN-alfa tedavisine devam ediliyor. Bu hastaların klinik, laboratuvar özellikleri ve prognozları Tablo 4.9’da verildi

**Tablo 4.9: Dock8 mutasyonu saptanan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri:**

Klinik	İmmünolojik bulgular	Takip	Prognoz		
A.D.K	Tekrarlayan cilt yaraları Ağır atopik dermatid Tekrarlayan solunum yolu ve kulak enfeksiyonları	AES:1200/mm <sup>3</sup> , A:239mg/dl, E:1120IU/L CD3,4 düşük	IGG:1500mg/dl M:62mg/dl,	KİBAS OHA, steroide bağlı nöropati Sol femoral vende tromboemboli APA* sendromu, Exitus	Eksitus
C.G	Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları Cilt kuruluğu	AES:3100/mm <sup>3</sup> A:45mg/dl CD4 düşük, LBT düşük	IGG:1100 mg/dl M:140mg/dl E:340IU/L	Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, bronşiektazi Kronik herpes labialis, IFN-alfa alıyor	IVIG ile takipte
İ.A	Karın ağrısı, kilo kaybı Perirenal apse	AES:6000/mm <sup>3</sup> , A:184mg/dl, E:4170IU/L CD3,4,8,19:Normal, LBT düşük	IGG:2100mg/dl M:76mg/dl,	Tekrarlayan pirülan otit Kronik herpes labialis, IFN-alfa alıyor	KHN yapıldı
C.A	Kan sayımında eozinofili	AES:2900/mm <sup>3</sup> , A:199mg/dl, E:1060IU/L CD4 düşük	IGG: 1500mg/dl M:91mg/dl,	Tekrarlayan otit Anaflaksi Hafif atopik dermatid	KHN yapıldı
F.A	Ciltte kuruluk, kızarıklık	AES:6000/mm <sup>3</sup> , A:223mg/dl, E:9060IU/L CD4 düşük	IGG: 1600mg/dl M:91mg/dl,	Tekrarlayan pirülan otit Ağır atopik dermatid İnek sütü protein alerjisi	IVIG ile takipte
D.K	Kan sayımında eozinofili	AES:27000/mm <sup>3</sup> , A:47mg/dl, M:89mg/dl, E:1030IU/L CD4 düşük	IGG:749mg/dl	Enfeksiyon tedavisi sonrası eozinofil düzeyi azaldı	Tedavisiz izlem
R.A	Ciltte kuruluk, kızarıklık, tekrarlayan enfeksiyon	AES:2900/mm <sup>3</sup> , A:199mg/dl, E:1060IU/L CD3,4 düşük	IGG:1500mg/dl M:91mg/dl,	Santral sinir sistemi tutulumu? Ex	eksitus

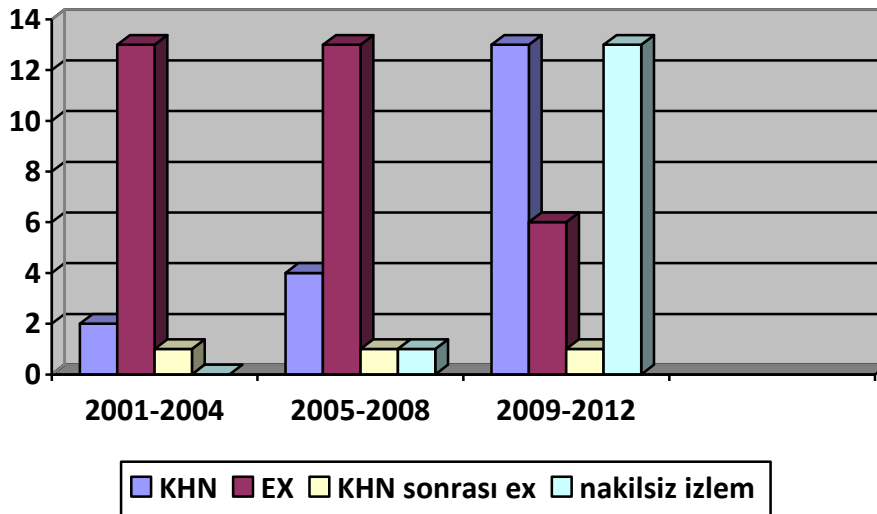
\*APA: Antifosfolipid antikor sendromu

Toplam 3 hastada ADA eksikliği saptanmıştı. Bu hastalardan ikisi AKİY fenotipindeyken, üçüncü hasta geç başlangıçlı formu idi. Bir hastaya tam uyumlu kardeş donör bulunduğu için KHN yapıldı. ADA eksikliği saptanan hastaya ve uygun verici bulunamayan bir hastaya PEG-ADA başlandı. Yaklaşık 3,5 yıldır ERT alan hastaların PEG-ADA sonrası klinik ve laboratuvar bulguları tabloda özetlendi.

**Tablo 4.10:PEG-ADA Alan Hastaların Klinik ve İmmünolojik Takibi:**

	Klinik		Laboratuvar				
	ERT öncesi	ERT sonrası (3.aydan itibaren)	ERT öncesi	ERT sonrası			
				3.ay	1.yıl	2.yıl	3.yıl
Geç başlangıçlı ADA eksikliği (17y, kız)	-Yılda $\geq 3$ yatış gerektiren ASYE -Kilo alamama -HPV'ye bağlı ağız içi yaygın papüler lezyonlar	-Yılda <2 hastaneye yatış -Tedavinin ikinci yılında %15 kilo artışı -Oral lezyonlarda düzelme	ALS (/mm3): 600 CD3 (%):70 CD4(%):35 CD8(%):33 CD19(%):0	800 74 39 35 0	1100 70 35 32 1	1400 72 38 34 2	1200 68 38 30 2
ADA eksikliğine bağlı AKİY (2aylık, erkek)	-Bronşiolitis obliterans, oksijen bağımlı -Ağır malnutrisyon	-Oksijen kesilerek eve taburcu -Yılda 1-3 yatış gerektiren ASYE	ALS (/mm3): 300 CD3 (%):5 CD4(%):3 CD8(%):2 CD19(%):2	1000 6 3 3 20	900 7 4 3 45	1000 8 4 4 40	1100 8 5 3 43

Konya'da Pediatrik İmmünoloji bölümü 2001'de kuruldu, akım sitometrik çalışma 2004 sonundan itibaren başlandı. Bu unsurlar göze alınarak 2001–2004, 2005–2008, 2008–2012 arasında hastaların prognozları değerlendirildi (Şekil4.3). KHN sonrası yaşayan hasta sayısı yıllar içinde belirgin artış gösterirken mortalite azalmıştır. 2008'den sonra KHN yapılmadan yaşayan hasta sayısının artması ise geç başlangıçlı ADA eksikliği, CD3 gama eksikliği olan hastalar ve DOCK8 mutasyonu saptanan hastaların bu tarihten sonra tanı almalarından kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.3: Yıllara göre KHN ve mortalite oranları

## 5. TARTIŞMA:

Kombine immün yetmezlikler T ve B lenfosit fonksiyonlarının birlikte etkilendiği, primer immün yetmezliklerin en ağır formudur. KİY'ler içinde yer alan AKİY'ler tama yakın T lenfosit fonksiyon bozukluğu ile karakterize olup, tedavi edilmediği takdirde genellikle 1 yaş altında ölümlerle sonuçlanır.

Literatürde genel olarak 1/50.000 ile 1/100.000 arasında değişen sıklıkla bildirilmektedir (Buckley 1997, 2004, Fischer 2000, Notarangelo 2010). Ancak akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda daha yüksek sıklıkta görülmek. Shabestari ve ark (2007) İran'daki Türkler ile yaptığı çalışmada bu oran 8/100.000 bulunmuştur. Al Herz ve ark (2008) Kuveyt verilerini verdiği çalışmada KİY sıklığı benzer oranda bulunmuştur. Ülkemizden daha önce merkezimizde takipli PİY vakalarının değerlendirildiği Yorulmaz ve ark (2008) çalışmasında AKİY sıklığı 1/10000 canlı doğum olarak hesaplanmıştır. Konya ilinde yılda ortalama 35.000–40.000 canlı doğum olmaktadır. Çalışmamızda 11 yılda toplam 67 vaka tanımlanmış olup her yıl ortalama 6 yeni vaka saptanmıştır. Bu şekilde değerlendirildiğinde Konya ve çevresinde KİY oranı 15/100.000, AKİY oranı 11/100.000 canlı doğum olarak hesaplandı. Bu oranının Avrupa verilerine göre yüksek olması, Ortadoğu ve Arap toplumlarıyla benzer bulunması, akraba evliliğinin ülkemizde ve Konya'da daha sık olmasıyla açıklanabilir.

Akraba evliliğinin az olduğu toplumlarda X'e bağlı geçiş gösteren genetik hastalıklar daha fazla görülür. Bu nedenle etkilenen erkek birey sayısının daha fazla olması beklenir. Avrupa, Avusturalya, Asya kaynaklı verilerde KİY vakalarında erkek oranı daha yüksek iken, Ortadoğu ve Mısır verilerinde kız erkek oranı eşit ya da kız oranı fazladır (Shabestari 2007, Al Herz 2008, Reda 2009). Buckley ve ark.(1997) AKİY'li 108 hastayı içeren çalışmasında, vakaların %82 erkek ve % 18 kız olduğu bildirmiştir. Çinden 44 AKİY vakasının verilerinin bildirildiği çalışmada (Yao 2013) K/E oranı 1/10 bulunmuştur. Shebestari ve ark İranda yaptığı, Al Herz ve ark Kuveyt çalışmasında, ülkemizden Kütükçüler ve ark (2008) ile Yorulmaz ve ark çalışmasında ise kız sayısı daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da kız oranı %57, erkek oranı %43 olarak bulundu.

Akrabalık oranının yüksek olduğu toplumlarda tüm otozomal resesif hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenle öyküde anne baba akrabalığı önemli bir ipucudur. Al Herz ve ark (2008) çalışmasında KİY vakalarında akrabalık oranı %100 bulunmuştur. Ülkemizden Yorulmaz ve ark (2009) çalışmasında akraba evliliği oranı %84 akraba olup



%60 1.derece, %16 2.derece ,%8 3.derece) , Kütükçüler ve ark (2010) yapmış olduğu çalışmada ise akrabalık oranı %73,9 (17/23), birinci dereceden akraba evliliği oranını %64,7(11/23) olarak bulunmuştur. Diğer Orta doğu verileri de bu bulgular ile uyumlu bulunmuştur. Avrupa ve Uzakdoğu kaynaklı verilerde ise akrabalık oranından bahsedilmemiştir. Bizim vakalarımızda akrabalık oranı % 77 olarak hesaplandı, bunların %53'ü birinci derece, %18'i ikinci derece, %6'sı üçüncü derece akrabaydı. Ülkemizden Kılıç ve ark (2012) çalışmasında ise akrabalık oranı %54 bulunmuştur, bu oran ülkemizdeki diğer çalışmalardan ve Ortadoğu ülkelerindeki oranlardan düşüktür; bu durum ülkemizin batısına gidildikçe akrabalık oranlarının düşmesiyle açıklanabilir.

Ailede tanı almış birey, tüm genetik geçişli hastalıklar için önemli bir bulgudur, ailede hastalığa sahip olan sonraki vakaların erken tanısında değerlidir. KİY'ler için tanı almış aile bireyleri dışında özellikle 1 yaş altı enfeksiyöz nedenli kardeş, kuzen, ebeveyn kardeşi ölüm öyküsü de değerlendirilmelidir. X'e bağlı geçen hastalıkların ayırımı için anne tarafındaki erkek bireylerde pozitif aile öyküsü araştırılmalıdır. Aile öyküsü yardımı ile asemptomatik dönemde ya da organ hasarı oluşmadan tanı alan bireylerde tedavi başarısı yükselmekte, mortalite azalmaktadır. Yorulmaz ve ark (2009) çalışmasında, Kütükçüler ve ark (2010) çalışmalarında pozitif aile öyküsü oranı %43 olarak bildirmiştir. Çin'den Yao ve ark (2013) çalışmasında da benzer oran verilmiştir. Al-Herz ve ark (2008) çalışmasında ise bu oran %75 idi. Çalışmamızda ailede PİY tanısı olan hasta oranı %25, PİY düşündüren öyküsü olan hasta oranı %43, toplamda PİY yönünden pozitif aile öyküsü %68 bulundu. Yıllar içinde kliniğimizin hastalarında aile öyküsü oranlarının artması, eski vakalarımızın kardeş ya da yakın akrabalarının benzer şekilde tanı alması olarak değerlendirildi.

Tanıda gecikme süresi hastalıkla ilgili farkındalığı göstermede önemlidir. Ayrıca erken tanı alan hastaların prognozu belirgin olarak daha iyidir. Kütükçüler ve ark (2010) çalışmasında tanıda gecikme 8 ay, Al-Herz ve ark (2008) 7,5 ay, Reda ve ark (2009) ise 6,6 ay olarak bildirmişlerdir. Çinden yapılan bir çalışmada ise tanıda gecikme süresi ortalama 2 ay olarak bulunmuştur. Kliniğimizden daha önce Yorulmaz ve ark 2001–2006 yılları arasında yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 10 ay, tanıda gecikme ortalama 9 ay olarak bulunmuştur, bu veriler özellikle Avrupa (Stephan 1997) ve Avustralya (Yee 2008) verilerine göre yüksektir. Bizim AKİY vakalarımızda geç başlangıçlı ADA eksikliği tanısı alan hasta değerlendirme dışı bırakıldığında ortalama tanı yaşı  $8,2 \pm 10$  ay, tanıda gecikme süresi  $4,7 \pm 9,6$  ay olarak bulundu. Hastalarımızın 48/67 si (%72) 1 yaştan önce tanı almıştı. Kütükçüler ve ark çalışmasında bu oran %52 bulunmuştur. Tanıda gecikme süresi daha önceki veriye göre (Yorulmaz 2008) belirgin olarak azalmıştır, literatür ile benzerdir. Bu

azalma bölgemizdeki hekimlerin KİY ile ilgili farkındalık düzeyinin artmasıyla ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

KİY vakaları en sık olarak persistan diare, malnutrisyon, solunum yolu enfeksiyonu, oral kandida ile başvurumaktadırlar (Fisher 2000, Al-Herz 2008, Yao 2013). Bizim hastalarımızda da en sık oral kandida öyküsü (%53), ikinci sıklıkta ise öksürük ve ateş öyküsü (%50) saptanmıştı. Persistan ishal öyküsü ise hastaların %40 oranında saptanmıştı. Bu oran daha önce kliniğimizden verilen Yorulmaz ve ark verilerine göre (%80) düşük bulunmuştur.

Hastaların %39'unda malnutrisyon, %27'sinde ise büyüme geriliği mevcuttu. Toplamda büyüme geriliği olanların oranı %66 idi. Hastalarımızda persistan ishal ve malnutrisyon oranının daha düşük bulunmasının sebebi asemptomatik tanı alan hastalarımızın, hücresel immün yetmezliğin daha hafif düzeyde olduğu hastalarımızın (örn: CD3 gama eksikliği) olmasından ve hastaların daha erken dönemde tanı almasından kaynaklanabilir.

Büyüme geriliği dışında oral monilya, solunum yolu enfeksiyonu ve buna bağlı solunum sıkıntısı bulguları, organomegali en sık beklenen muayene bulgularıdır. Muayene bulgularında en sık organomegali (%58) ve solunum sistemi bulguları (%55) saptanmıştı. Bu sonuçlar literatürde saptanan bulgular ile uyumlu bulundu (Fischer 2000, Buckley 2004, van der Burg 2011).

BCG aşısı geliştirmekte olan ülkelerin rutin aşı takviminde yer almaktadır. Ülkemizde halen iki ayını bitiren bebeklere rutin aşı şeması içinde uygulanmaktadır. AKİY vakalarında genelde 3. aydan önce konulamamaktadır, bu nedenle bu hastaların birçoğu aşılanmaktadır. Bu durum özellikle KHN yapılacak hastalarda sorun oluşturmakta ve ölümcül seyirli olabilen dissemine BCG enfeksiyonuna yol açabilmektedir. Hastalarımızda BCG ile aşılanma öyküsü oranı 58/67 (%91), BCG'ye bağlı komplikasyon gelişenlerin oranı %12 olarak bulundu. Bu hastalardan Zap-70 eksikliği olan hastada dissemine BCG enfeksiyonu gelişmişti. Diğer vakalarda ise aşı bölgesinde lokal reaksiyon, akıntı, aksiller lenfadenit şeklinde lokal reaksiyonlar vardı. Stephan ve ark (1993) çalışmasında 117 AKİY'li hasta incelenmiş BCG aşısı olan 28 hastanın 10'unda BCG enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Çinden yapılan çalışmada oran %41 bulunmuştur (Yao 2013). Bizim hastalarımızda literatüre göre BCG komplikasyonu oranı düşük bulunmuştur.

Kombine immün yetmezliklerde T lenfositler sayı ve veya fonksiyonel olarak etkilenir. Sayıca etkilenme belirgindir. Dolaşımdaki lenfositlerin %70'ini T lenfositler oluşturur, bu nedenle kronik lenfopeni tanıda önemlidir. Tahmin edilebileceği gibi,

özellikle T-B- AKİY 'de daha belirgin lenfopeni vardır (Fisher 2000, Buckley 2004, van der Burg 2011). 1 yaş altı  $3000/\text{mm}^3$ , 1-2 yaştan itibaren  $1500/\text{mm}^3$  altı lenfopeni olarak kabul edilmelidir. KİY vakalarımızın ortalama lenfosit sayısı  $2287\pm 2460/\text{mm}^3$ , AKİY grubundaki hastaların ALS  $1842\pm 2542/\text{mm}^3$  olarak hesaplandı. AKİY grubundaki hastaların 14'ünün(%31) lenfosit sayısı  $<500/\text{mm}^3$ , 14'ünün(%31)  $500-1500/\text{mm}^3$  arasında, 10'unun (%22)  $1500-3000/\text{mm}^3$  arasında idi. T-B- AKİY grubunun ortalama lenfosit sayısı en düşüktü. Lenfosit sayısı yaşa göre normal olan hastalar T+ AKİY grubunda hastalar olup, bu hastalar muhtemel hipomorfik AKİY mutasyonu taşıyan hastalar ve Omen sendromu olarak düşünülen 2 hasta idi. Yorulmaz ve ark (2009) çalışmasında lenfopeni oranı %76 olarak verilmiş, ortalama lenfosit sayısı  $2100/\text{mm}^3$  olarak hesaplanmıştır. KİY vakalarında lenfosit sayısının AKİY ortalamasından yüksek olmasının nedeni, bazı KİY'lerde T lenfositlerdeki sayı ve fonksiyonca etkilenmenin daha az olması olabilir.

Literatürde immün globulin değerleri değerlendirildiğinde, IgA ve M düzeylerinin daha yol gösterici olduğu, özellikle ilk 6 ayda maternal IgG varlığı nedeniyle IgG düzeyinin yanıltıcı olabileceği bildirilmiştir (Fischer 2000, van der Burg 2011, Griffith 2011). Çalışmamız da da IgA ve M düzeylerindeki düşüklük AKİY vakalarında daha belirgin bulunmuştur. Hücrel immün yetmezliğin daha hafif düzeyde olduğu CD3 gama eksikliği ve DOCK8 eksikliğinde Ig düzeyleri genellikle normal bulunmuştur.

Timus T lenfosit gelişimi varlığının bir göstergesidir. Bir gramdan daha az timus dokusu varlığında AKİY tablosu gelişir (Buckley 2004). Ağır T hücre yetmezliği olan hastaların timusları yoktur ya da hipoplaziktir. Çalışmamızda radyolojik olarak timus imajı AKİY hastalarının %80' inde izlenmedi. Bu bilgiler ışığında lenfopeni saptanan bir bebekte çekilecek akciğer grafisinde mediastende timus imajı izlenmiyorsa, öykü AKİY düşündürüyor ise, bu hastalara mutlaka ileri immünolojik inceleme yapılmalıdır.

Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile KİY düşünülen hastalarda akım sitometri ile T ve B lenfosit oranlarının değerlendirilmesi ve tanının doğrulanması gerekir. Akraba evliliğinin az olduğu toplumlarda KİY vakalarının %60'a yakını T-B+ AKİY'ler oluşturmaktadır bu vakaların da çoğunluğu X'e bağlı geçiş gösteren gama zincir eksikliğidir (Buckley 1997, 1999, 2004 Stephan 1993, ESID, www.esid.org.tr). Ülkemizden yapılan çalışmalarda, Ortadoğu ve Mısır verilerinde (Alherz 2008, Reda 2009, Kütükçüler 2010) ise T-B- AKİY fenotipi en sık olarak saptanmaktadır. Bizim hastalarımızın da 21/67(%31) T-B-AKİY fenotipinde idi. Bunun nedeni akraba evliliğinin sık olması nedeniyle otozomal resesif formların daha sık saptanması ve toplular arası genetik farklılık olarak değerlendirildi.

AKİY vakaları ele alındığında ülkemizden Kütükçüler ve ark çalışmasında 3/23(%13) hastada RAG1 gen defekti, 2/23(%8,6) hastada Jak 3 gen defekti, 1/23(%4,3) hastada IL7RA gen defekti tesbit ettiklerini bildirmişlerdir. Hacettepe Üniversitesin'den Sanal ve ark (2011) yaptığı çalışmada, KİY vakalarında 10 (%19) hastada gama zincir mutasyonu, 9 (%17) hastada Artemis gen defekti, 8(%16) hastada JAK3 gen defekti, 9 (%18) hastada RAG1, 4 (%8) hastada RAG2, 3 (%6) hastada Cernunnos mutasyonu, 3 (%6) hastada ADA gen defekti, 2 (%4) Zap 70 eksikliği, 2 (%4) hastada IL7RA mutasyonu, 1 (%2) hastada DNA-PKcs mutasyonu tariflemişlerdir. Bizim vakalarımızda Artemis mutasyonu 3/45 (%6,7), ADA eksikliği 3/45(%6,7), RAG mutasyonu1/45, gama zincir eksikliği 2/45 (%4,5), JAK3 eksikliği 2/45 (%4,5), CD3 zeta eksikliği 1/45 (%2,2), Lig-4 eksikliği 3/45 hastada bulunmuştur. Kalan 30 hastanın genetik çalışması henüz yapılamamıştır. İmmünolojik hastalıklarla ilgili genetik çalışmaların artmasıyla bu oranların değişeceğini düşünmekteyiz.

Literatürde T-B-AKİY tüm KİY vakalarının %20-40'ını oluşturur. En sık ADA eksikliği tanımlanmıştır. İkinci sırada RAG mutasyonları bulunmaktadır, Artemis defekti ve diğer tipler nadirdir. Bizim vakalarımızda en sık Artemis defekti ve ADA eksikliği saptanmıştır. Literatürde T-B+ AKİY vakalarının %60-80'i gama zincir eksikliği iken (Stephan 1993, Buckley 1997, Yee 2008), bizim vakalarımızda 2/15 gama zincir eksikliği, 2/15 JACK-3 eksikliği, 1/15 CD3 zeta mutasyonu saptandı. Daha önce bahsettiğimiz gibi akraba evliliğinin az olduğu toplumlarda X'e bağlı geçiş gösteren hastalıklar sıktır, bu nedenle KİY vakalarının çoğu X'e bağlı geçiş gösteren gama zincir eksikliğidir.

Son yıllarda bir miktar T lenfosit fonksiyonunun varolduğu, klinik olarak AKİY ile benzeyen, ancak bazı vakalarda daha geç başlangıçlı olabilen, otoimmünite, granülamatoz cilt lezyonu gibi bulguların eşlik ettiği, bazı KİY mutasyonlarının hipomorfik formlarıyla ilişkilendirilen bir grup hasta tanımlanmaktadır (Roifman 2012). Bu vakalar atipik AKİY, T+ AKİY olarak değerlendirilmektedir. Olgularımız arasında bu tanıma uyan 9 hastamız vardı. Bu vakalardan 2'sine Lig-4 eksikliği saptandı. Vakalardan 3'ünde OHA mevcuttu. İki hastamız da yaygın eritematöz, soyulmanın eşlik ettiği cilt döküntüsü ve soyulma, ishal, eozinofili, karaciğer enzim yüksekliği, normal IgE düzeyi ile Omenn Sendromu kliniğinde idi. Literatürde bu güne kadar sadece bir vakada Lig-4 eksikliğine bağlı Omenn sendromu kliniği bildirilmiştir (Grunebaum 2008).

Atipik AKİY ile ilgili diğer bir durum da AKİY'e yol açan bir mutasyonla birlikte lenfosit gelişiminin erken evrelerinde meydana gelen somatik reversiyonlardır (Roifman 2012). Vakalarımızın içinde yer alan CD3 zeta eksikliği saptanan hastada bu şekilde

somatik reversiyon saptanmıştır. Literatürde CD3gama eksikliği dışındaki CD3 zincir defektleri ciddi seyirli AKİY kliniğindeyken, bizim vakamızda enfeksiyöz komplikasyonlardan ziyade otoimmün komplikasyonların ön planda olması revertant mutasyonun varlığı ile açıklanabilir.

Lig-4 eksikliği DNA tamir defektine neden olan mikrosefali, kemik iliği yetmezliği ve kombine immün yetmezlik birlikteliğinin olduğu bir klinikdir. Oldukça nadir görülür. Literatürde sadece bir vakada Omenn sendromu ile birlikteliği bildirilmiştir. Bizim vakalarımızın tümünde mikrosefali, sitopeni ve KİY saptanmış olup farklı olarak bir vakamız Omenn Sendromu kliniğindedir.

Kök hücre nakli ya da gen nakli ile immün sistemin yeniden yapılandırılması KİY için tek kesin tedavi metodudur. Gen nakli ile ilgili çalışmalar özellikle gama zincir eksikliği için devam etmekte olup halen tedavide en sık olarak KHN kullanılmaktadır. Geniş serilerde tam uyumlu akraba donor ile %90 üzerinde başarı bildirilmiştir. Ancak uygun verici bulunması en büyük sorunu oluşturmaktadır. Avrupa, Asya ve Avustralya verilerinde akraba dışı tam uyumlu verici, HLA mismatched verici ve haploidentik donör oranı daha fazladır. Yine aynı yayınlarda B+ olan hastalarda, HLA tam uyumlu kardeş ile nakilde, erken yaşta yapılan nakillerde başarının yüksek olduğu bildirilmiştir. ADA eksikliğinde akraba dışı tam uyumlu nakil yapılsa dahi başarı %35' lerde bildirilmiştir (Ochs 2004). Bunun dışında PNP eksikliği, MHC sınıf 2 eksikliğinde de KHN başarısı diğer mutasyonlara göre belirgin düşüktür (Grifith 2011). Olgularımızın 22'sine (%33) KHN yapılmıştı. Bu oranın düşük olmasının en önemli sebebi ülkemizde PİY vakalarına nakil yapılan merkez sayısının az bulunması olarak düşünüldü. Ayrıca aile içi uygun vericisi bulunamayan vakalara da nakil yapılamadı. T hücre yetmezliğinin daha hafif olduğu vakalar ise, medikal tedavi ile takip edildi.

Literatüre uygun şekilde B+ vakalarda KHN başarısı daha yüksek bulundu. Bu vakalardan nakil yapılan hastaların tümünde (6/6) başarı sağlandı, 6ay-1 yıl arasında IVIG desteği ve profilaksileri kesildi. B- AKİY olgularında ise, 2 hastanın immünolojik parametreleri düzeldi ancak GVHD akciğer tutulumu ortaya çıktı. Diğer hastaların hiçbirinde B gelişimi sağlanamadı, bu nedenle bu hastaların IVIG desteklerine halen devam ediliyor. Genel olarak nakil sonrası sağkalım oranımız %85, B+ vakalarda %100, B- vakalarda %78 ile literatür ile uyumlu bulundu (Buckley 2004, Borghans 2006, Neven 2009, Gennery 2010).

Avrupa'dan yapılan KHN ile ilgili çalışmalarda haploidentik, HLA-mismatched verici ile nakil oranı daha fazla, özellikle aile içi tam uyumlu nakil oranı düşüktür. Bunun sebebi

akrabalık oralarının düşük olması nedeniyle aile içi uygun verici bulunmasının zor olamsıdır. Bizim vakalarımızda Omen sendromu olan hasta dışında tümüne tam uyumlu donörden nakil yapılmıştı. Omen sendromu olan hastaya anneden haploidentik nakil yapıldı, başarı sağlanamadı. Akraba dışı tam uyumlu nakil 4 hastaya yapılmıştı. Bu hastalardan biri eks oldu, biri tam düzeldi, 2 hastada ise Kronik GVHD gelişti, bu vakalar sırasıyla 17 ve 30 aylıkken nakil yapılmıştı.

Genel olarak değerlendirildiğinde B+ hastalarımızda literatüre uygun olarak prognoz daha iyi bulundu (Buckley 2004, Borghans 2006, Neven 2009, Gennery 2010).

Kullanılan donörlerden biri hariç hepsi tam uyumlu idi. Tam uyumlu donörden nakil yapılmasına bağlı olarak donör kaynağının başarıyı etkilemediği düşünüldü. bir yaşından sonra akraba dışı nakil yapılan 3 hastadan ikisinde kronik GVHD gelişti. Bu durum KHN'nin geç yapılması ya da akraba dışı verici kullanılmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda nadir görülen immün yetmezlikler olan CD3 zeta eksikliği 1 vakada, Lig-4 eksikliği 3 hastada, MHC sınıf 2 eksikliği 3 hastada, CD3 eksikliği 5 hastada DOCK8 eksikliği ise 7 hastada saptandı. Bu durum genetik çeşitliliğin farklılığına bağlı olabileceği gibi, bu hastalıklar ile genetik çalışma imkânlarının artması ile de ilgili olabilir.

Daha evvel literatürde 6 vakada tanımlanan CD3 eksikliği, bizim kliniğimizde 5 hastamızda saptandı. Literatür ile uyumlu olarak bu hastaların otoimmüniteleri ön planda idi, bir hasta dışında sık enfeksiyon problem olan yoktu. Laboratuvarlarında olarak literatür ile uyumlu olarak 1 hastada selektif IgA eksikliği ve IgG düşüklüğü, bir hastada IgA düşüklüğü dışında Igleri normaldi (Ficher 2005, Recio 2007). CD3 gama eksikliği olan iki vakada IgE yüksekliği olması dikkat çekiciydi, bu hastaların allerjik duyarlanmaları yoktu.

Son yıllarda KİY sınıflamasına dâhil edilen diğer bir grup hastalık DOCK8 mutasyonudur. Hiper IgE sendromu ile ilgili daha evvel otozomal dominant geçiş gösteren STAT-3 ve iki vakada otozomal resesif Tyk-2 mutasyonları tanımlanmıştır. Ancak daha ağır seyirli atopik dermatit, erken başlangıçlı ağır enfeksiyonlar, tekrarlayan viral enfeksiyonla seyreden Hiper IgE formu tanımlanmış ve 2009'da bu kliniğin DOCK-8 mutasyonu ile ilgili olduğu anlaşılmıştır. 30'dan fazla hastada genetiği gösterilmiş olup vakaların yaklaşık %80'i Türktür (Su 2010, Engelhart 2009, Zhang 2009). Bu hastalarda atopik dermatit %91, allerji %66, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları %97, herpes enfeksiyonu %47, otoimmünite %6, santral sinir sistemi tutulumu %6, malignensi gelişimi %19 oranında bildirilmiştir (Zhang 2010, Engelhart 2009). Bizim vakalarımızda 3 hastada ağır ve orta düzeyde, kalan 4 hastada hafif düzeyde olmak üzere tüm hastalarda atopik

dermatid vardı. OHA 1/7, Herpes enfeksiyonu 4/7, gıda allerjisi 1/7 vakada saptandı. Literatürdeki hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde vakaların %75 inde CD3,4 düşüklüğü, %19'unda CD19 düşüklüğü, %78 inde IgM düşüklüğü, %41 IgG yüksekliği, %19'unda IgA yüksekliği tanımlanmıştır. Bizim vakalarımızda 6/7 IgA yüksekliği vardı, IgG ve M normal sınırlardaydı. Akım sitometrik değerlendirmede 6/7 hastada CD3,4 düşüklüğü, 1/7 hastada CD19 düşüklüğü saptandı.

İnterferon alfa viral enfeksiyonların, özellikle Hepatit C virüsünün tedavisinde kullanılmaktadır. Literatürde özellikle tekrarlayan genital herpes tedavisinde kullanımı bildirilmiştir (Chardamakıs 1998). Biz de klasik herpes tedavisine yanıt alınamayan 2 DOCK8 mutasyonlu hastada IFN-alfa kullandık, tedavinin birinci ayından itibaren belirgin düzelme sağlandı. Bu hastaların viral ajanlara maruziyetinin belirgin artmış olduğu düşünüldüğünde IFN tedavisi standart antiviral ajanlara yanıtız vakalarda alternatif olabilir.

Özellikle birinci basamakta çalışan hekim ve yardımcı sağlık personeli, aile öyküsü olan vakalar başta olmak üzere, persistan monilyası olan vakalardan kan sayımı yaparak AKİY vakalarının %80'den fazlasını tanıyabilir. Bu hastaların immünoloji merkezine yönlendirilerek değerlendirilmesi gerektiği hizmet içi eğitim programları ile anlatılmalıdır.. Böylece hastaların erken dönemde tanı alması sağlanabilecektir. Erken tanı tedavi başarısını yükselten önemli bir etkidir. Ayrıca şüpheli hastalara KİY tanısı dışlanana kadar BCG aşısı yapılmaz ise komplikasyonlarının önüne geçilebilir. Ayrıca şüpheli vakalarda diğer canlı aşılarından da kaçınılmalıdır. Tanı alan hastaların kardeşlerine kızamık ve oral polio aşıları yapılmamalıdır.

Ülkemizde aralarında bulunduğu, PİY vakalarının daha sık olduğu ülkelerde ne yazıkki bu hastalıkların genetik tanısı açısından yetersiz kalınmaktadır. Literatürde yeni tanımlanan hastalık ve mutasyonların birçoğunun Türk vakalardan olması ülkemizde İmmünoloji ile ilgilenen klinisyenlerin bu konuda yeterli bilgi birikimine sahip olduğunu göstermektedir. Ülkemizde PİY ile ilgili genetik çalışma imkânlarının artmasıyla, yakın coğrafyamızda bulunan ülkelerin hastaları ile kendi vakalarımızın ele alınması sonucu yeni mutasyonlar tanımlanabilir ve literatüre ait veriler değişebilir.

Bu çalışmada görüldüğü gibi ülkemizde KİY Avrupa'ya göre neredeyse 10 kat daha fazla görülmektedir. KİY ile ilgili farkındalığın artması ile erken dönemde vakalara tanı konması, sonraki dönemde tedavi başarısını arttırır. Bu nedenle pediatristlere ve aile hekimlerine immün yetmezlikler ile ilgili eğitim faaliyetleri düzenlemek oldukça önem

taşır. Ayrıca bu hastaların sağkalım oranlarının arttırılması için PİY 'lere akrabadan ve akraba dışı KHN yapan merkez sayısının arttırılması gerektiğini düşünmekteyiz.





## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER:

1-Ülkemizde akraba evliliği oranlarının yüksek olması nedeni ile otozomal resesif kalıtmı hastalıkların sıklığı fazladır. Konya iline ait KİY oranları literatürün 5-10 katı olarak bulunmuştur.

2-Bu vakalarda en dikkat çekici bulgular, anne baba akrabalığı, lenfopeni, direkt grafide timus imajı yokluğu ve oral monilyadır.

3- Bakteriyel, viral, fungal ve protozoalar ile enfeksiyonlar sıktır. En sık ASYE, diare görülür.

4-AKİY vakaları pediatrik acildir. Tanı konduktan sonra hızla değerlendirilmeli, varsa enfeksiyon tedavisi başlanmalı, izolasyon önlemleri alınmalı, IVIG desteği verilmelidir.

5- Hastaların prognozunu etkileyen en önemli faktör erken tanı ve erken KHN'dir. Bunun dışında immünolojik fenotipi önemli bir etkidir.

6- KİY saptanan çocukların ailelerine genetik danışmanlık verilmelidir. Böylece yeni vakaların doğumu engellenebilir, ya da doğacak yeni vakalar erken tanı alabilir.

7- İmmün yetmezlikler ile ilgili bilgi düzeyi arttıkça, hastalara tanı konulma yaşı, tanıda gecikme süresi azalmaktadır. Bu durum mortalite oranlarının düşmesini sağlayan, tedavi başarısını önemli bir etkidir.

8- Ülkemizde immünoloji merkezlerinin, genetik çalışma imkânlarının ve KHN yapılan merkezlerin artmasıyla bu hastaların mortalite oranları azalacaktır. Ayrıca yeni KİY fenotiplerinin tanımlanması sağlanacaktır.

9- Ülkemizde bölgesel ölçekli birkaç çalışmada PİY oranları ile ilgili veriler bildirilmiştir. Ülkemizin gerçek oranlarının saptanması için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Türkiye geneline ait verilerin saptanması sağlık sisteminde immünolojik hastalıklarla ilgili alt yapının oluşturulmasında faydalı olacaktır.

## 7.KAYNAKLAR:

- Adriani M, Garbi C, Amodio G, Russo I, Giovannini M, Amorosi S, et al. Functional interaction of common gamma-chain and growth hormone receptor signaling apparatus. *J Immunol.* 2006;177(10):6889.
- Adriani M, Martinez-Mir A, Fusco F, Busiello R, Frank J, Telese S, et al. Ancestral founder mutation of the nude (FOXN1) gene in congenital severe combined immunodeficiency associated with alopecia in southern Italy population. *Ann Hum Genet.* 2004; 68:265-8.
- Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, Benninghoff U, Cassani B, Callegaro L, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(5):447-58.
- Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgA, IgG, IgM) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2006;48(1):19-24.
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology.* 2011;2:54.
- Al-Herz W. Primary immunodeficiency disorders in Kuwait: first report from Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry(2004–2006). *Journal of Clinical Immunology.* 2008;28:186–93.
- Aloj G, Giardino G, Valentino L, Maio F, Gallo V, Esposito T, et al. Severe Combined Immunodeficiencies: New and Old Scenarios *International Reviews of Immunology,* 2012;31:43–65.
- Amorosi S, Armiento M, Calcagno G, Russo I, Adriani M, Christiano AM, et al. FOXN1 homozygous mutation associated with anencephaly and severe neural tube defect in human athymic Nude/SCID fetus. *ClinGenet* 2008;73:380-384.
- Arpaia E, Shahar M, Dadi H, Cohen A, Roifman CM. Defective T cell receptor signaling and CD8<sup>+</sup> thymic selection in humans lacking Zap-70 kinase. *Cell.* 1994;76:947–958.
- Azarsız E, Gülez N, Eder Karaca N, Aksu G, Kütükçüler N. Consanguinity Rate and Delay in Diagnosis in Turkish Patients with Combined Immunodeficiencies: a Single-Center Study. *J Clin Immunol* 2010;31 (1):106-11.
- Bassing CH, SwatW, Alt FW. The mechanism and regulation of chromosomal V(D)J recombination. *Cell.* 2002;109: 45-55.
- Bernasconi A, Marino R, Ribas A, Rossi J, Ciaccio M, Oleastro M, et al. Characterization of immunodeficiency in a patient with growth hormone insensitivity secondary to a novel STAT5b gene mutation. *Pediatrics* 2006; 118:e1584-92.
- Berrington JE, Flood TJ, Abinun M, Galloway A, Cant AJ. Unsuspected *Pneumocystis carini* pneumonia at presentation of severe primary immunodeficiency. *Arch Dis Child* 2000;82:144–7.

- Bolaños -Meade J. Update on the management of acute graft-versus-host disease. *Curr Opin Oncol.* 2006;18:120–125.
- Booth C, Hershfield M, Notarangelo L, Buckley R, Hoening M, Mahlaoui N, et al. Management options for adenosine deaminase deficiency; proceedings of the EBMT satellite workshop (Hamburg, March 2006). *Clin Immunol.* 2007;123(2):139-47.)
- Borghans JA, Bredius RG, Hazenberg MD, Roelofs H, Jol-van der Zijde EC, Heidt J, et al. Early determinants of long-term T-cell reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency. *Blood* 2006;108:763-9.
- Buck D, Malivert L, de Chasseval R, Barraud A, Fondanèche MC, Sanal O, Plebani A, et al. Cernunnos, a novel nonhomologous end-joining factor, is mutated in human immunodeficiency with microcephaly. *Cell.* 2006;124:287-299.
- Buckley HR. Molecular defects in Human Severe Combined Immunodeficiency and Approaches to Immune Reconstitution. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:625–55.
- Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, Markert ML, Williams LW, Harville TO, et al. Human severe combined immunodeficiency (SCID): Genetic, phenotypic and functional diversity in 108 infants. *J Pediatr.* 1997; 130:378–87.
- Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert ML, Williams LW, Roberts JL et al. Hematopoietic stemcell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1999;340: 508–16.
- Buckley RH. B cell Function in Severe Combined Immunodeficiency after Stem Cell or Gene Therapy: A Review *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(4):790-7.
- Cardamakias E, Relakis K, Kotoulas IG, Michopoulos J, Metallinos K, Mantouvalos H, Tzingounis V. Treatment of recurrent genital herpes with interferon alpha-2alpha. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;46(1):54-7.
- Chan WY, Roberts RL, Moore TB, Stiehm ER. Cord blood transplants for SCID: Better B-cell engraftment? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(1):14-8.
- Chistiakov DA. Ligase IV syndrome *Adv Exp Med Biol.* 2010;685:175-85.
- Cohen AC, Nadeau KC, Tu W, Hwa V, Dionis K, Berzadnik L et al. Cutting edge: decreased accumulation and regulatory function of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> T cells in human STAT5b deficiency. *J Immunol* 2006;177:2770-2774.
- Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S, et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol* 2009;27: 199-227.
- Davies EG and Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *British Journal of Haematology.* 2010;149:167–180.
- de la Calle-Martin O, Hernandez M, Ordi J, Casamitjana N, Arostegui JI, Caragol I, et al familial CD8 deficiency due to a mutation in the CD8 alpha gene. *J Clin Invest.* 2001;108(1):117-23.
- Ege M, Ma Y, Manfras B, Kalwak K, Lu H, Lieber MR, Schwarz K, Pannicke U. Omenn syndrome due to ARTEMIS mutations. *Blood.* 2005;105:4179-86.

- Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-Herrera G, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1289–1302.
- Etzioni A, Ochs HD. The Hyper IgM Syndrome An Evolving Story. *Pediatric Research*. 2004; 56: 519–525
- Feske S, Picard S, Fischer A. Immunodeficiency due to mutations in ORAI1 and STIM1. *Clin Immunol*. 2010;135(2):169-82
- Fischer A Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Clin Exp Immunol*. 2000; 122:143–149
- Fischer A, Saint Basilea G and Le Deist F. CD3 deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5: 491–495.
- Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, Candotti F, Hershfield MS, Notarangelo LD. How I treat ADA deficiency *Blood*, 2009 114: 3524-732.
- Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(602–610): e601–e611
- Giliani S, Mori L, De Saint Basile G, Le Deist F, Rodriguez-Perez C, Forino C, et al. Interleukin-7 receptor a (IL-7Ra) deficiency: cellular and molecular bases. Analysis of clinical, immunological, and molecular features in 16 novel patients. *Immunol Rev*. 2005;203:110–126.
- Goldman FD, Gurel Z, Al-Zubeidi D, Fried AJ, Icardi M, Song C, Dovat S Congenital pancytopenia and absence of B lymphocytes in a neonate with a mutation in the Ikaros gene. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(4):591-7
- Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Puck JM, Buckley RH, Candotti F, et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: Recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1152-60.
- Grunebaum E, Bates A, Roifman CM. Omenn syndrome is associated with mutations in DNA ligase IV. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1219-20
- Hermanns P, Tran A, Munivez E, Carter S, Zabel B, Lee B, et al. RMRP Mutations in Cartilage- Hair Hypoplasia. *American Journal of Medical Genetics Part* 2006;140:2121-30
- Hirschhorn R, Candotti F. Immunodeficiency due to defects of purine metabolism. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck MJ JA (eds). *Primary Immunodeficiency Diseases*. 2th edition: Oxford University press; 2007:186-87.
- Ho VT, Cutler C. Current and novel therapies in acute GVHD. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21(2):223-37.
- Honig M, Albert MH, Schulz A, Sparber-Sauer M, Schutz C, Belohradsky B, et al. Patients with adenosine deaminase deficiency surviving after hematopoietic stem cell transplantation are at high risk of CNS complications. *Blood* 2007;109:3595-602.

- Husain M, Grunebaum E, Naqvi A, Atkinson A, Ngan BY, Aiuti A, et al. Burkitt's lymphoma in a patient with adenosine deaminase deficiency-severe combined immunodeficiency treated with polyethylene glycol-adenosine deaminase. *J Pediatr*. 2007;151(1):93-95.
- Kaufman DA, Hershfield MS, Bocchini JA, Moissidis IJ, Jeroudi M, Bahna SL. Cerebral lymphoma in an adenosine deaminase-deficient patient with severe combined immunodeficiency receiving polyethylene glycol-conjugated adenosine deaminase. *Pediatrics*. 2005;116(6):e876-e879.27.
- Kawamura M, McVicar DW, Johnston JA, Blake TB, Chan YQ, Lal BK et al. Molecular cloning of L-JAK, a Janus family proteintyrosinekinase expressed in natural killer cells and activated leukocytes. *PNAS*. 1994;91: 6374–6378.
- Kılıç ŞS, Aydoğdu H, DiGeorge sendromu, *Güncel Pediatri* 2004; 2: 98-100
- Kikuchi K, Lai AY, Hsu CL, and Kondo M. IL-7 receptor signaling is necessary for stage transition in adult B cell development through up-regulation of EBF1. *Exp Med*. 2005 18; 201(8): 1197–1203.
- Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N. The prevalences and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey-two centers study. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):74-83.
- Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med* 2003; 349:1139-1147.
- Kovanen PE, Leonard WJ. Cytokines and immunodeficiency diseases: critical roles of the gamma(c)-dependent cytokines interleukins 2, 4, 7, 9, 15, and 21, and their signaling pathways. *Immunol Rev*. 2004;202: 67–83.
- Kung C, Pingel JT, Heikinheimo M, Klemola T, Varkila K, Yoo LI, et al. Mutations in the tyrosine phosphatase CD45 gene in a child with severe combined immunodeficiency disease. *Nat Med* 2000;6: 343-5.
- Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C, Rieux-Laucat F, Michel V, Ditadi A, et al. Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet* 2009;41: 106-11.
- Li FY, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews HF, Douek DC, et al. Second messenger role for Mg<sup>2+</sup> revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature*. 2011;27;475:471-6.
- Lin JX, Leonard WJ. The role of Stat5a and Stat5b in signaling by IL-2 family cytokines. *Oncogene* 2000;19: 2566–76.
- Malacarne F, Benicchi T, Notarangelo LD, Mori L, Parolini S, Caimi L, et al. Reduced thymic output, increased spontaneous apoptosis and oligoclonal B cells in polyethylene glycol-adenosine deaminase-treated patients. *Eur J Immunol* 2005;35: 3376-86.
- Mansouri D, Mahdavian SA, Khalilzadeh S, Mohajerani SA, Hasanzad M, Sadr S et al. IL-2-Inducible T-Cell Kinase Deficiency with Pulmonary Manifestations due to Disseminated Epstein-Barr Virus Infection. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158:418-422.

- Mazzolari E, Forino C, Guerci S, Imberti L, Lanfranchi A, Porta F, et al. Long-term immune reconstitution and clinical outcome after stem cell transplantation for severe T-cell immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:892–9.
- Mochous D, Callebaut I, de Chasseval R, Poinignon C, Villey I, Fischer A, de Villartay JP. Artemis, a novel DNA double-strand break repair / V(D)J recombination protein, is mutated in severe combined immunodeficiency. *Cell*. 2001;105:177-86.
- Moshous D, Martin E, Carpentier W, Lim A, Callebaut I, Canioni D et al. Whole-exome sequencing identifies Coronin-1A deficiency in 3 siblings with immunodeficiency and EBV-associated B-cell lymphoproliferation *J Allergy Clin Immunol* 2013; Article in pres
- Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* 2002;99: 872-8.
- Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D, et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood* 2009;113:4114–4124.
- Niehues T, Perez-Becker R, Schuetz C. More than just SCID—the phenotypic range of combined immunodeficiencies associated with mutations in the recombinase activating genes (RAG) 1 and 2. *Clin Immunol*. 2010;135:183–192.
- Noguchi M, Yi H, Rosenblatt MH, Filipovich AH, Adelstein S, William S, et al. Pillars Article: Interleukin-2 Receptor  $\gamma$  Chain Mutation Results in X-Linked Severe Combined Immunodeficiency in Humans. *J Immunol* 2008; 181:5817-27.
- Notagangelo L. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:182-94.
- Nyhan WL. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. *Mol Genet Metab* 2005;86:25-33.
- O'Driscoll M, Cerosaletti KM, Girard PM, Yan Dai, Markus Stumm, Boris Kysela. DNA Ligase IV Mutations Identified in Patients Exhibiting Developmental Delay and Immunodeficiency *Molecular Cell*. 2001; 8, 1175–1185.
- Ouederni M, Vincent QB, Frange P, Touzot F, Scerra S, Bejaoui M, et al. Major histocompatibility complex class II expression deficiency caused by a RFXANK founder mutation: a survey of 35 patients *Blood*. 2011;10;118(19):5108-18.
- Ozsahin H, Arredondo-Vega FX, Santisteban I, Fuhrer H, Tuchschnid P, Jochum W. Ada adult onset Adenosine Deaminase Deficiency in Adults, *Blood* 1997;89: 2849-2855
- Palmer K, Green TD, Roberts JL, Sajaroff E, Cooney M, Parrott R, Chen DF, Reinsmoen NL, Buckley RH. Unusual clinical and immunologic manifestations of transplacentally acquired maternal T cells in severe combined immunodeficiency *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):423-8.
- Pannicke U, Honig M, Hess I, Friesen C, Holzmann K, Rump EM, et al. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet*. 2009;41.101-5.

- Parrish YK, Baez I, Milford TA, Benitez A, Galloway N, Rogerio JW, et al. IL-7 dependence in human B lymphopoiesis increases during progression of ontogeny from cord blood to bone marrow. *J Immunol* 2009;182:4255–66.
- Patel DD, Gooding ME, Parrott RE, Curtis KM, Haynes BF, Buckley RH. Thymic function after hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N. Engl. J Med.* 2000;342:1325–32
- Patel NC, Chinen J, Rosenblatt HM, Hanson IC, Krance RA, Paul ME, et al. Outcomes of patients with severe combined immunodeficiency treated with hematopoietic stem cell transplantation with and without preconditioning. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):1062-9
- Puck JM, Malech HL. Gene therapy for immune disorders: good news tempered by bad news. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):865-9.
- Qasim W, Gaspar HB, Thrasher AJ. Progress and prospects: gene therapy for inherited immunodeficiencies. *Gene Ther.* 2009;16(11):1285-91.
- Rane SG, Reddy EP. JAK3: a novel JAK kinase associated with terminal differentiation of hematopoietic cells. *Oncogene.* 1994;9:2415–23.
- Recio JM, Moreno-Pelayo MA, Kilic SS, Guardo AC, Sanal O, MA Luis. Differential Biological Role of CD3 Chains Revealed by Human Immunodeficiencies. *The Journal of Immunology.* 2007;178: 2556–2564.
- Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single-center study. *Journal of Clinical Immunology.* 2009;29:343–51.
- Reguierio JR, Espanol T. CD3 and CD8 deficiency In: Ochs HD, Smith CIE, Puck MJ JA (eds). *Primary Immunodeficiency Diseases.* 2th edition: Oxford University press;2007:213-20
- Roberts JL, Lauritsen JP, Cooney M, Parrott RE, Sajaroff EO, Win CM. T-B+NK+ severe combined immunodeficiency caused by complete deficiency of the CD3zeta subunit of the T-cell antigen receptor complex. *Blood.* 2007;109(8):3198-206.
- Roifman CM, Somech R, Kavadas F, Pires L, Nahum A, Dalal I, Grunebaum E. Defining combined immunodeficiency *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):177-83.
- Rucci F, Notarangelo LD, Fazeli A, Patrizi L, Hickernell T, Paganini T. Homozygous DNA ligase IV R278H mutation in mice leads to leaky SCID and represents a model for human LIG4 syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 16;107(7):3024-9.
- Ruusala A, Aspenstrom P. Isolation and characterisation of DOCK8, a member of the DOCK180-related regulators of cell morphology. *FEBS Lett.* 2004;572:159–166.
- Sanal O, Tezcan I. Thirty years of primary immunodeficiencies in Turkey. In “The Year in Human and Medical Genetics: Inborn Errors of Immunity I.” Jean-Laurent Casanova, Mary Ellen Conley & Luigi Notarangelo, Eds. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011;1238: 15–23.
- Schandené L, Ferster A, Mascart-Lemone F, Crusiaux A, Gérard C, Marchant A. T helper type 2-like cells and therapeutic effects of interferon-gamma in combined immunodeficiency with hypereosinophilia (Omenn's syndrome). *Eur J Immunol.* 1993;23(1):56-60.

- Schwarz K, Gauss GH, Ludwig L, Pannicke U, Li Z, Lindner D, et al. RAG mutations in human B cell-negative SCID. *Science*. 1996;274:97–99.
- Schwarz K, Ma Y, Pannicke U, Lieber MR. Human severe combined immunodeficiency and DNA repair. *BioEssays*. 2003;25(11):1061-70.
- Shabestari MS, Maljaei SH, Baradaran R, Barzegar M, Hashemi F, Mesri A, et al. Distribution of primary immunodeficiency diseases in the Turk ethnic group, living in the Northwestern Iran. *Journal of Clinical Immunology*. 2007;27:5.
- Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:973-86.
- Shiow LR, Roadcap DW, Paris K, Watson SR, Grigorova IL, Lebet T, et al. The actin regulator coronin 1A is mutant in a thymic egress-deficient mouse strain and in a patient with severe combined immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2008;9: 1307-15
- Shovlin CL, Hughes JMB, Simmonds HA. Adult presentation of adenosine deaminase deficiency. *Lancet*. 1993;341:1471.
- Stephan JL, Viekova V, Le Deist F, Blanche S, Donadieu J, De Saint-Basile G et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr*. 1993;123:564-72.
- Su CH. DOCK8 (Dedicator of cytokinesis 8) deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(6): 515–520.
- Tchilian EZ, Wallace DL, Wells RS, Flower DR, Morgan G, Beverley PC. A deletion in the gene encoding the CD45 antigen in a patient with SCID. *J Immunol*. 2001;166:1308-13.
- Tezcan I, Ersoy F, Sanal O, Turul T, Uckan D, Balci S, et al. Long-term survival in severe combined immune deficiency: the role of persistent maternal engraftment. *J Pediatr*. 2005;146(1):137-40.
- Titman P, Pink E, Skucek E, O'Hanlon K, Cole TJ, Gaspar J, et al. Cognitive and behavioural abnormalities in children following haematopoietic stem cell transplantation for severe congenital immunodeficiencies. *Blood*. 2008;112:3907-13.
- Turul T, Tezcan I, Artac H, de Bruin-Versteeg S, Barendregt B H, Reisli İ et al. Clinical heterogeneity can hamper the diagnosis of patients with ZAP70 deficiency. *Eur J Pediatr*. 2009;168:87–93.
- Turul T, Tezcan I, Sanal O. Case Reports Cernunnos Deficiency: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(4): 313-316.
- Turul T, Türkkamı Asal G, Çetinkaya D, Orhan D, Kılıç ŞS, Usta Y. Hematopoietic stem cell transplantation in a CD3 $\gamma$ -deficient infant with inflammatory bowel disease. *Pediatric Transplantation*. 2008;12(8): 910–913
- van der Burg M, LjSpeert HI, Verkaik NS, Turul T, Wiegant WW, Morotomi-Yano K, et al. A DNA-PKcs mutation in a radiosensitive T-B- SCID patient inhibits Artemis activation and nonhomologous end-joining. *J Clin Invest*. 2009;119(1):91-8.



- van der Burg, Gennery AR. Educational paper The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2011; 170:561–571.
- Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1082–1086.
- Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:373–384.
- Yao CM, Han XH, Zhang YD, Zhang H, Jin YY, Cao RM, et al. Clinical Characteristics and Genetic Profiles of 44 Patients with Severe Combined Immunodeficiency (SCID): Report from Shanghai, China (2004-2011). *J Clin Immunol*. 2013;33(3):526-39.
- Yee A, De Ravin SS, Elliott E, Ziegler JB; Severe combined immunodeficiency: a national surveillance study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(4):298-302.
- Yorulmaz A, Artaç H, Kara R, Keleş S, Reisli İ. Primer İmmün Yetmezlikli 1054 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Asthma Allergy Immunology*. 2008;6:127–34.
- Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med*. 2009; 361(21): 2046–2055.
- Zonios I, Falloon J, Bennett JE, Shaw PA, Chaitt D, Baseler MW et al. Idiopathic CD4<sup>+</sup> lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood*. 2008; 112(2): 287–294.